

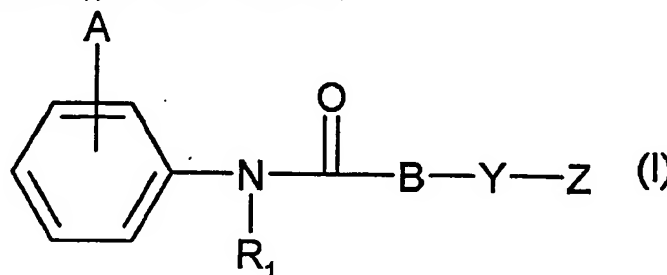
2000-237278/20 B03 NIPS 1998.07.31
 NIPPON SODA CO *WO 200006550-A1
 1999.02.01 1999-024318(+1998JP-218316) (2000.02.10) C07D
 231/12, A61K 31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47, C07D 401/12,
 405/12, 413/12, 409/12, 491/052, 491/048, 473/28, 417/12, 403/12,
 233/61, A61K 31/495, 31/505, 31/52, 31/535
 New phenylazole compounds are lipid peroxidase inhibitors for
 treating .g. hyperlipidemia (Jpn)
 C2000-072135 N(AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH
 CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GD GE GH GM HR
 HU ID IL IN IS KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT
 LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO
 RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ
 VN YU ZA ZW) R(AT BE CH CY DE DK EA ES FI
 FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA
 PT SD SE SL SZ UG ZW)
 Addnl. Data: UMEDA N, MOCHIZUKI N, UCHIDA S, NISHIBE T,
 YAMADA H, ITO K, HORIKOSHI H
 1999.07.29 1999WO-JP04070, 1998.08.05 1998JP-222157,
 1999.01.26 1999JP-016846, 1999.01.28 1999JP-019670,
 1999.02.01 1999JP-024318

B(6-D1, 6-H, 7-H, 10-D3, 14-D2A2, 14-E10, 14-F1, 14-
 F2, 14-F6, 14-F7, 14-H1B, 14-J1, 14-N3, 14-N10, 14-N17B, 14-S4,
 14-S8) .11

N-(Imidazolyl or pyrazolyl-phenyl)carboxamide compounds (I)
 are new.

DETAILED DESCRIPTION

N-(Imidazolyl or pyrazolyl-phenyl)carboxamide compounds of
 formula (I) and their salts are new.



NOVELTY

|WO 200006550-A+

R₁ = H or optionally substituted 1-6C alkyl;
 A = imidazolyl optionally substituted by 1-3 R₂ or 1-R₄-pyrazolyl
 optionally substituted by 1 or 2 R₃;
 R₂, R₃ = optionally substituted 1-6C alkyl;
 R₄ = 1-6C alkyl, 1-6C alkylcarbonyl or benzoyl;
 B = (CR₅R₆)_k or (CR₅=R₆)_k;
 R₅, R₆ = H, CN, OH, halo, 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy, 2-6C alkenyl, 2-
 6C alkynyl, 2-6C alkenyloxy, 2-6C alkynyloxy, 1-6C
 acyloxy or 3-6C cycloalkyl;
 k = 0-15;
 Y = bond, O, S, SO₂, CO, OCH₂, NR₇CO or NR₇;
 R₇ = H or optionally substituted 1-6C alkyl;
 Z = optionally unsaturated heterocyclyl containing 1-4 N, O or S,
 benzoquinonyl or naphthoquinonyl all optionally substituted.

ACTIVITY

Antilipemic; Antiarteriosclerotic; Vasotropic; Nootropic;
 Cardiovascular-Gen.; Cytostatic; Antidiabetic; Gastrointestinal-Gen.;
 Vulnerary; Ophthalmological; Nephrotropic.
 (+/-)-(6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)-N-[4-(imidazol-1-
 yl)phenyl]carboxamide (Ia) at 25 mg/kg, administered to Std Syrian
 hamsters fed a cholesterol enriched diet, reduced blood cholesterol

levels by 40% and blood triglyceride levels by 62%.

MECHANISM OF ACTION

Antioxidant.

USE

As lipid peroxidase inhibitors for treating hyperlipemia (claimed)
 including hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, arteriosclerosis
 and ischemic disorders and as an antioxidant for treating senile
 dementia, heart disease, cancer, diabetes, digestive system disorders,
 burns, ocular disorders and kidney disorders.

ADMINISTRATION

Dosage is 0.14-14.3 (preferably 1.4-7.2) mg/kg/day orally,
 nasally, parenterally, topically, subcutaneously or rectally.

EXAMPLE

1-(4-Aminophenyl)imidazole (2.82 g), 1-(3-
 dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide.HCl (3.4 g), 1-
 hydroxybenzotriazole (2.72 g) and triethylamine (2.5 ml) in
 dimethylformamide were added to (+/-)-6-hydroxy-2,5,7,8-

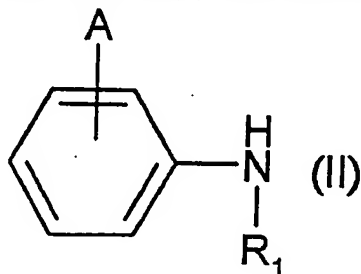
|WO 200006550-A+/1

2000-237278/20

tetramethylchroman-2-carboxylic acid (4.0 g). The mixture was
 stirred at room temperature for 20 hours and worked-up to give 3.85 g
 of (+/-)-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)-N-[4-(imidazol-
 1-yl)phenyl]carboxamide (Ia), m.pt. 229-231°C.

TECHNOLOGY FOCUS

Organic Chemistry - Preparation: (I) are prepared e.g. by reacting an
 amine of formula (II) with an acid of formula HOOCBYZ (III).

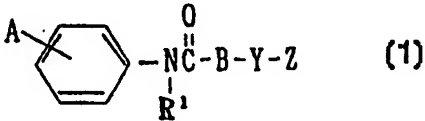
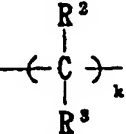
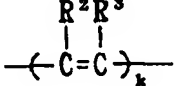


(92pp2533DwgNo.0/0)

|WO 200006550-A/2



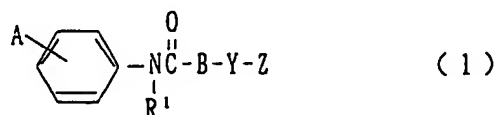
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 231/12, 233/61, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 473/28, 491/048, 491/052, A61K 31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47, 31/495, 31/505, 31/52, 31/535</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/06550</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月10日(10.02.00)</p>															
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04070</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月29日(29.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"> <tr> <td>特願平10/218316</td> <td>1998年7月31日(31.07.98)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平10/222157</td> <td>1998年8月5日(05.08.98)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/16846</td> <td>1999年1月26日(26.01.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/19670</td> <td>1999年1月28日(28.01.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/24318</td> <td>1999年2月1日(01.02.99)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.)(JP/JP) 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 梅田信広(UMEDA, Nobuhiro)(JP/JP) 望月信夫(MOCHIZUKI, Nobuo)(JP/JP) 内田誠一(UCHIDA, Seiichi)(JP/JP) 西部忠幸(NISHIBE, Tadayuki)(JP/JP) 山田裕一(YAMADA, Hirokazu)(JP/JP)</p>		特願平10/218316	1998年7月31日(31.07.98)	JP	特願平10/222157	1998年8月5日(05.08.98)	JP	特願平11/16846	1999年1月26日(26.01.99)	JP	特願平11/19670	1999年1月28日(28.01.99)	JP	特願平11/24318	1999年2月1日(01.02.99)	JP	<p>伊藤國人(ITO, Kunihito)(JP/JP) 〒250-0216 神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa, (JP) 堀越裕美(HORIKOSHI, Hiromi)(JP/JP) 〒062-0932 北海道札幌市豊平区平岸2条4丁目2-12 マンション双羅105 Hokkaido, (JP)</p> <p>(74) 代理人 東海裕作(TOKAI, Yusaku) 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
特願平10/218316	1998年7月31日(31.07.98)	JP															
特願平10/222157	1998年8月5日(05.08.98)	JP															
特願平11/16846	1999年1月26日(26.01.99)	JP															
特願平11/19670	1999年1月28日(28.01.99)	JP															
特願平11/24318	1999年2月1日(01.02.99)	JP															
<p>(54)Title: PHENYLAZOLE COMPOUNDS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND DRUGS FOR HYPERLIPEMIA</p> <p>(54)発明の名称 フェニルアゾール化合物、製造法および抗高脂血症薬</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Phenylazole compounds represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof and drugs for hyperlipemia which contain these compounds as the active ingredient, wherein A represents imidazolyl, pyrazolyl, etc.; B represents (1a) or (1b) (wherein R² and R³ represent each hydrogen, C₁₋₆ alkyl, etc.; and k is 0 or an integer of 1 to 15); Y represents O, S, a bond, etc.; and Z represents an optionally substituted and saturated or unsaturated heterocycle containing 1 to 4 N, O or S atoms. Among all, compounds wherein Z is substituted chroman-2-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-2-yl, etc. have an effect of inhibiting the formation of lipid peroxides too.</p>																	

(57)要約

本発明は、

一般式 (1)



(式中、Aは、イミダゾリル基又はピラゾリル基等を表し、Bは、



(式中、 R^2 、 R^3 は水素原子、 C_1 - ∞ アルキル基などを表し、 k は0又は1-15の整数を表す。)で表されるいずれかの基を表し、Yは、O、S、または結合等を表し、Zは、置換基を有していてもよいN、OもしくはSを1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基等を表す。)で表されるフェニルアゾール化合物またはその薬学的に許容される塩、および該化合物を有効成分として含有する抗高脂血症薬である。特にZが置換クロマン-2-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基等である化合物は抗過酸化脂質生成抑制作用をも有している。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア		TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

フェニルアゾール化合物、製造法および抗高脂血症薬

技術分野：

本発明は、フェニルアゾール化合物、製造法及び該化合物を有効成分とする抗高脂血症薬に関する。

背景技術：

心筋梗塞等の重篤な心疾患は、アテローム性動脈硬化症の主要因子である高脂血症によって誘発される疾患である。高脂血症には、血中脂質であるトリグリセライド濃度が高くなるタイプと、血中コレステロール濃度が高くなるタイプ、及びその両者の濃度が高くなるタイプの３種類が知られている。心筋梗塞の予防のためには高脂血症の治療が重要であり、優れた活性と安全性を有する抗高脂血症薬の開発が求められている。

かかる抗高脂血症薬の代表的な薬剤として、プラバスタチン（Pravastatin）、シンバスタチン（Simvastatin）、クロフィブレート系薬剤等が知られている。しかし、これらの薬剤は、血中脂質のトリグリセライド及びコレステロール濃度を同時かつ同程度に低下させる薬剤ではない。

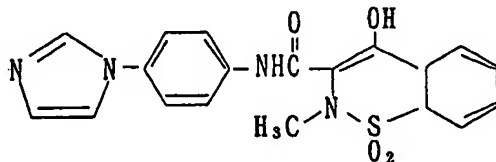
従って、血中トリグリセライドとコレステロールを同時かつ同程度に低下させ、かつ過酸化脂質生成抑制作用を有する薬剤は、動脈硬化を原因とする虚血性心疾患、心筋梗塞、脳梗塞等の疾患の治療ならびに予防の見地から特に注目されているが、いまだこれらを満足させる薬剤は見いだされていない。

一方、近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化剤及び過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられており、これを基本骨格として抗酸化剤の研究がなされている。

このような報告として、例えば、J. Amer. Oil Chemists Soc. 51 200-203 (1974)、特開昭61-44840、特開平1-104033、特開平2-121975、EP345593、EP483772等があるが、これらに記載された薬剤は、抗酸化作用が不十分であったり、副作用が大きかったりして、実用的に必ずしも満足できるものでない。

本発明化合物に類似の化合物として、WO 95/29163号には、イミダゾリルフェニル誘導体が、コレステロール生合成阻害活性を有することが記載されている。

また、DE 3,407,505号公報には、下記に示す化合物が関節炎治療剤として記載されている。



さらに、特開昭55-69567号公報、EP 324377号公報およびEP 458037号公報に、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体が記載されているが、血中脂質低下作用を有する化合物はなく、本発明化合物のような環系を有するカルボニルアミノフェニルアゾール化合物も知られていない。

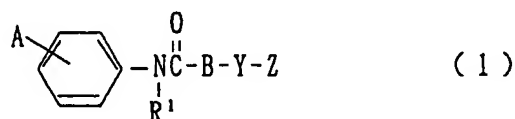
発明の開示：

本発明は、従来の薬剤に比べて、血中トリグリセライドとコレステロールを同時かつ同程度に低下させる薬剤を提供すること、さらに、過酸化脂質の生成を抑制する作用をも併せ持つ薬剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、血中トリグリセライド及びコレステロールを同時に同程度に強く低下させる化合物を見出した。さらに、抗酸化作用および過酸化脂質生成抑制作用を有する化合物をも見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(a) 一般式(1)



(式中、R¹ は、水素原子または置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表す。

Aは、下記式で表される置換基を有していてもよいイミダゾリル基または置換基を有していてもよいピラゾリル基を表す。



(式中、 R^2 および R^3 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R^4 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基またはベンゾイル基を表し、 n は、0 または 1 - 3 の整数、 p は、0 または 1 - 2 の整数を表す。 n および p が 2 以上のとき、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Bは、下記に示すいずれかの基を表す。



(式中、 R^5 、 R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{1-6} アシルオキシ基または C_{3-6} シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、 k は、0 または 1 - 15 の整数を表す。 k が 2 以上のとき、 R^5 および R^6 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

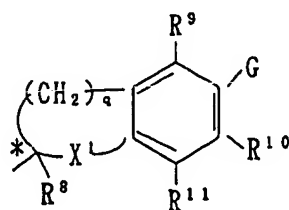
Yは、結合を表すか、または O, S, SO_2 , CO, OCH_2 , $N(R^7)CO$, $N(R^7)$ (式中、 R^7 は水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。)を表す。

Zは、置換基を有していてもよい N, O もしくは S を 1 ~ 4 個含む飽和または不飽和のヘテロ環基、置換基を有していてもよいベンゾキノニル基または置換基を有していてもよいナフトキノニル基を表す。)で表されるフェニルアゾール化

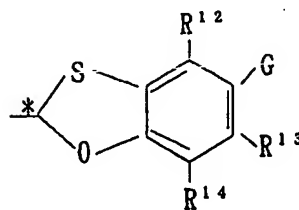
合物またはその薬学的に許容される塩、であり、

(b) Zが、置換基を有していてもよいクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいチオクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、置換基を有していてもよい1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基、置換基を有していてもよい1,4-ベンゾキノン-2-イル基または置換基を有していてもよい1,4-ナフトキノン-2-イル基である前記一般式(1)の化合物であり、

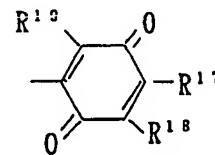
(c) Zが、下記構造式(A)、(B)または(C)



(A)



(B)



(C)

[式中、*は、不斉炭素原子を表し、X¹は、酸素原子または硫黄原子を表し、qは1または2を表す。

R⁸, R⁹, R¹², R¹³及びR¹⁴は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表し、R¹⁰, R¹¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を表す。

Gは、式; OR¹⁵またはNHR¹⁶ (R¹⁵, R¹⁶は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換基を有していてもよいベンゾイル基を表す。)で表される基を表す。 R¹⁷, R¹⁸は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基またはメトキシ基を表すか、R¹⁷とR¹⁸とが一緒になって # - CH₂CH₂CH₂ - #, # - CH₂CH=CH - #, # - CH=CHCH₂ - #, # - CH₂CH₂CH₂CH₂ - #, # - CH=CHCH=CH - # (#はこれらの基がR¹⁷およびR¹⁸が結合する位置でキノン環と結合していることを示す。)等の環を形成してもよく、R¹⁹は、水素原子またはメチル基を表す。)で表される基である前記一般式(1)の化合物であり、

(d) Zが、置換基を有していてもよいヘテロ環基（但しこのヘテロ環基は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ピラゾリル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基、ピペリジニル基、フラボニル基、ジチオラニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンズチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズオキサジニル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、ジヒドロフロロピリミジニル基、ジヒドロチエノピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、カンファニル基、テトラヒドロチアナフテニル基、シクロペンタ〔2, 1-f〕インドリル基、イミダゾピリミジニル基、ピロロピリジル基、フロロピリジル基またはキサンチニル基である）である前記一般式（1）の化合物であり、

(e) Zが置換基を有していてもよいヘテロ環基であるときの置換基が、同一または相異なって、ヒドロキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいベンジル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基またはオキソから選ばれる基である前記一般式（1）の化合物であり、

(f) Aが、ベンゼン環の4位に置換された、1-イミダゾリルまたは1H-ピラゾール-5-イルである前記一般式（1）の化合物であり、

(g) 一般式（2）



（式中、Aおよび R^1 は、前記と同じ意味を表す。）で表されるアミン化合物と一般式（3）



（式中、B、Y及びZは、前記と同じ意味を表す。）で表されるカルボン酸とを

脱水縮合させることを特徴とする、前記一般式（１）で表される化合物の製造法であり、

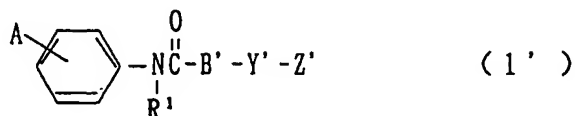
（h）一般式（３'）



（式中、B'，Y'，Z' は、ヒドロキシ基、アミノ基等のハロゲン化剤によってハロゲン化される基を除く他は前記と同じ意味のB，YおよびZを表す。）で表されるカルボン酸をハロゲン化して、一般式（４）



（式中、B'，Y'，Z' は、前記と同じ意味を表す。）で表される酸クロリドとしたのち前記一般式（２）で表されるアミンと反応させることを特徴とする一般式（１'）



（式中、A，B'，Y'，Z' は、前記と同じ意味を表す。）で表される化合物の製造法であり、

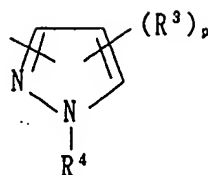
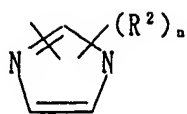
（i）前記一般式（１）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の１種または２種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗高脂血症薬である。

発明の実施の形態：

前記一般式（１）で表される化合物において、

R¹ としては、水素原子もしくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₄アルキル基を挙げることができるが、水素原子もしくはメチル基が好ましい。

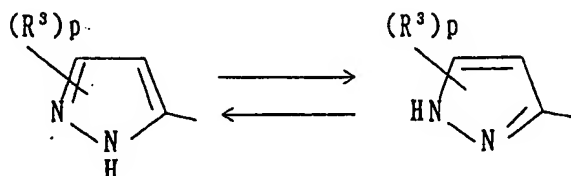
Aとしては、下記式



で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基の定義において、 R^2 、 R^3 及び R^4 の C_{1-6} アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル等が挙げられる。また、これらの C_{1-6} アルキル基は、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子等で置換されていてもよい。

R^4 の C_{1-6} アルキルカルボニル基としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等が挙げられる。

また、 R^4 が水素原子のとき、ピラゾリル基は下記に示した互変異性構造をとる。



これらのAとしては、1-イミダゾリル基、1H-ピラゾール-5-イル基、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチルピラゾール-5-イル基、1-メチルピラゾール-3-イル基、1-ベンジルピラゾール-4-イル基が好ましい。

Bの定義における R^5 、 R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル等の C_{1-6} アルキル基、または（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基等の C_{1-6} アルコキシ基等で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基、エテニル、1-プロペニル、1-メチルビニル、アリル、1-メチルアリル、2-ブテニル等の C_{2-6} アルケ

ニル基、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル基、エテニルオキシ、1-プロペニルオキシ、1-メチルビニルオキシ、アリルオキシ、1-メチルアリルオキシ、2-ブテニルオキシ等の C_{2-6} アルケニルオキシ基、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ等の C_{2-6} アルキニルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニロキシ基、ブチリロキシ基等の C_{1-6} アシルオキシ基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基、または、ベンゼン環の任意の位置に置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

前記フェニル基の置換基としては、例えば、ニトロ基、塩素、臭素、フッ素、沃素等のハロゲン原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等の C_{1-6} アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等の C_{1-6} ハロアルキル基が挙げられる。

なお、kは、0または1-15の整数を表し、kが2以上のとき、 R^5 及び R^6 はそれぞれ複数存在するが、これら複数の R^5 及び R^6 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

これらのBにおいて、 R^5 及び R^6 は水素原子、メチル基またはフェニル基であり、kは0、1、2、3、4または5が好ましい。

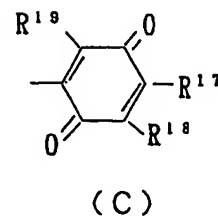
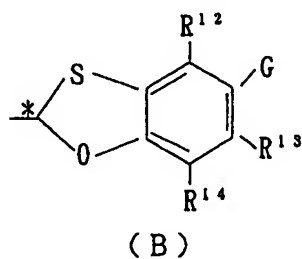
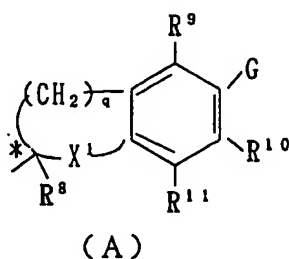
Yは、O、S、 SO_2 、CO、 OCH_2 、 $N(R^7)CO$ または $N(R^7)$ であり、 R^7 としては、水素原子もしくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、または（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基等の C_{1-6} アルコキシ基等で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル基を挙げることができる。

Zとしては以下の環状基が挙げられる。

① 置換基を有していてもよいクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいチ

オクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、または置換基を有していてもよい1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基。

かかるZとしては、次の各構造式で表される基を挙げることができる。



上記式中、*、 X^1 及び q は、前記と同じ意味を表す。

また、 R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、 R^{10} , R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を表す。

前記 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} 及び R^{14} の C_{1-6} アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチル等が挙げられる。

また、 R^{10} 及び R^{11} の C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。

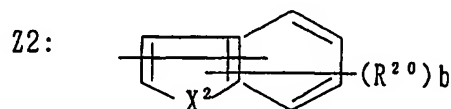
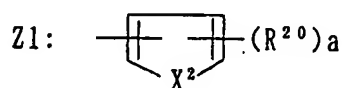
前記 G は、好ましくは OR^{15} または NHR^{16} 等で表される基であり、 R^{15} , R^{16} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アシル基または置換基を有していてもよいベンゾイル基を表す。ここで、 R^{15} , R^{16} の C_{1-6} アルキルカルボニル基としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等が挙げられる。置換基を有していてもよいベンゾイル基の置換基としては、ベンゼン環の任意の位置に置換するフッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子、メチル、エチル基等の C_{1-6} アルキル基、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ基等の C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基等を挙げることができる。

R^{17} , R^{18} は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、メトキシ基を表すかまたは R^{17} と R^{18} とが一緒になって $\#-CH_2-CH_2-CH_2-\#$, $\#-CH_2-$

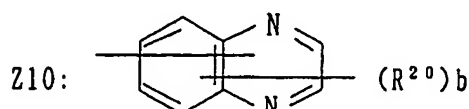
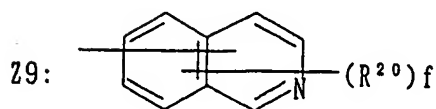
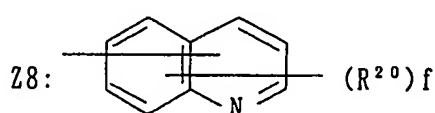
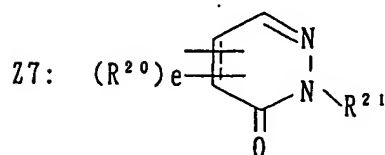
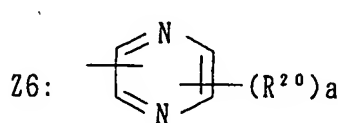
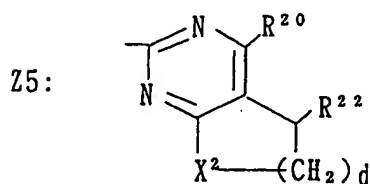
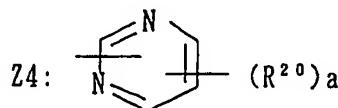
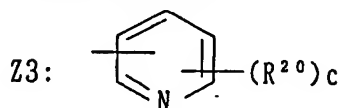
$\text{CH}=\text{CH}-\#$, $\#-\text{CH}=\text{CHCH}_2-\#$, $\#-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\#$, $\#-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-\#$ ($\#$ はこれらの基が R^{17} および R^{18} が結合する位置でキノン環と結合していることを示す。)等の環を形成してもよく、 R^{19} は、水素原子またはメチル基を表す。

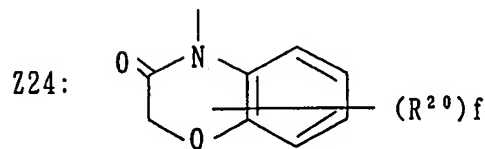
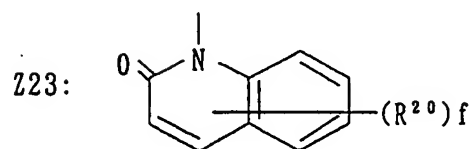
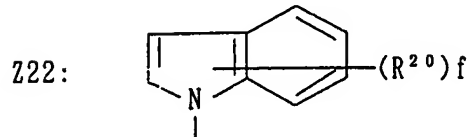
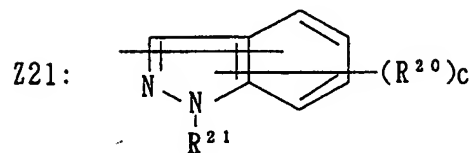
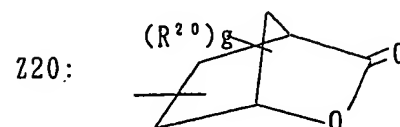
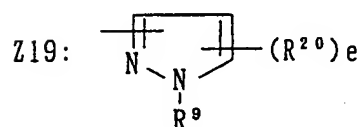
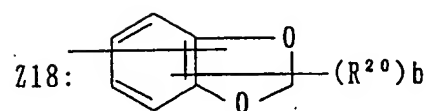
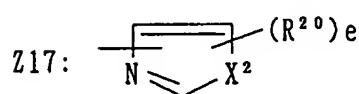
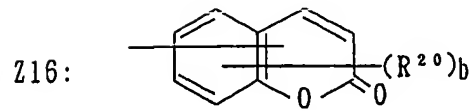
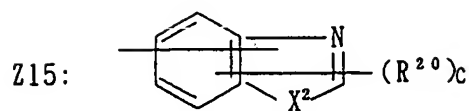
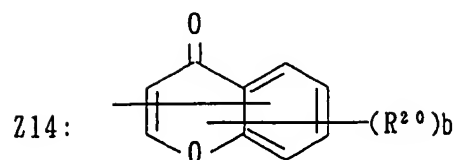
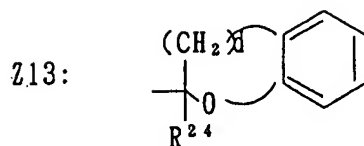
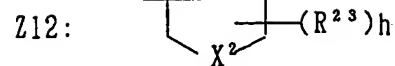
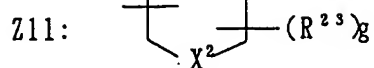
② その他の、置換基を有していてもよいN, OもしくはS原子を1~4個含む飽和若しくは不飽和のヘテロ環基としては、次の各基を例示することができる。

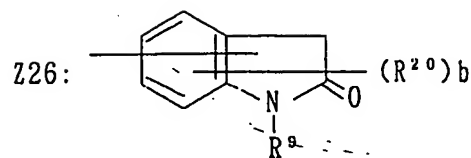
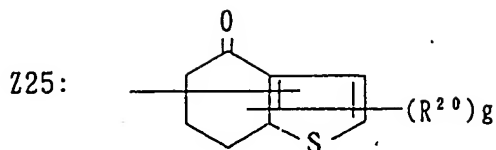
なお、下記の各ヘテロ環の置換位置及び置換基の置換位置には、特に制限はない。また、各ヘテロ環基が、2以上の置換基を有する場合は、置換基は同一でも異なってもよい。



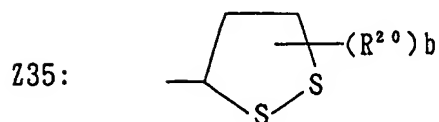
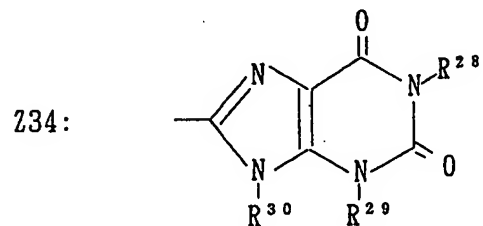
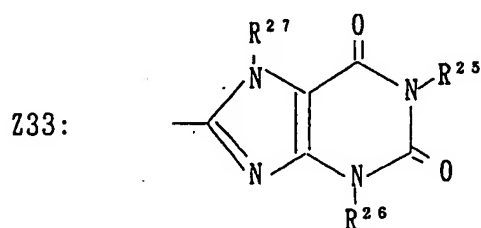
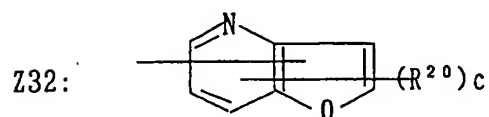
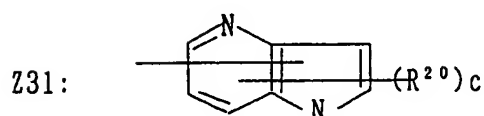
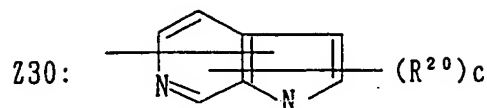
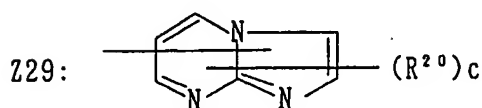
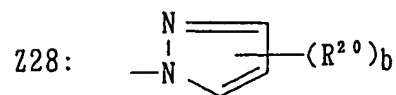
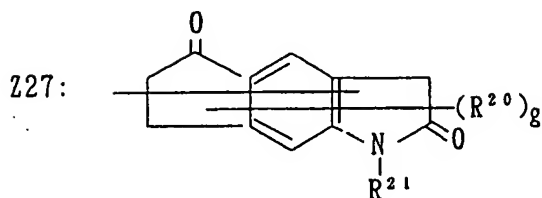
(縮合環の2つの環を貫く線は、いずれの環が置換されているともよいことを示す。以下同じ。)







2



(上記式中、 X^2 は、 NR^{21} 、SまたはOを表し、

R^{20} は、ヒドロキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

R^{21} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基または置換基を有していてもよいベンジル基を表し、

R^{22} は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

R^{23} は、ヒドロキシ基、オキソ、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} ハロアルキル基を表し、

R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は、水素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} ハロアルキル基を表し、

a は 0 または 1 ～ 3 の整数を

b は 0 または 1 ～ 5 の整数を

c は 0 または 1 ～ 4 の整数を

d は 1 または 2 を

e は 0、1 または 2 を

f は 0 または 1 ～ 6 の整数を

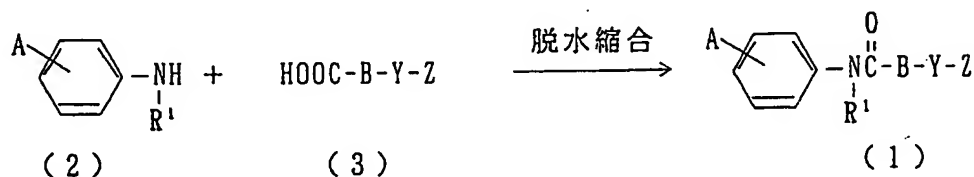
g は 0 または 1 ～ 7 の整数を

h は 0 または 1 ～ 9 の整数をそれぞれ表す。

これらの Z 1 ～ Z 3 5 のヘテロ環のうちで特に好ましいヘテロ環は、Z 2、Z 3、Z 4、Z 8、Z 2 2 および Z 2 3 である。

本発明化合物である前記一般式 (1) で表される化合物は、例えば、次のようにして製造することができる。

製造法 1



(式中、A、B、 R^1 、Y及びZは、前記と同じ意味を表す。)

即ち、一般式 (3) で示されるカルボン酸と一般式 (2) で示されるアミンとを、常法により脱水縮合させることにより、一般式 (1) で示される本発明化合物であるアミド誘導体を得るものである。

この脱水縮合反応は、適当な縮合剤の存在下に行うことができる。この場合、縮合剤としては、例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン等を挙げることができる。

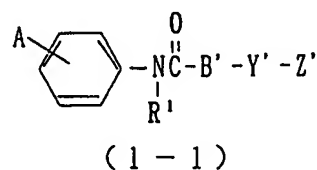
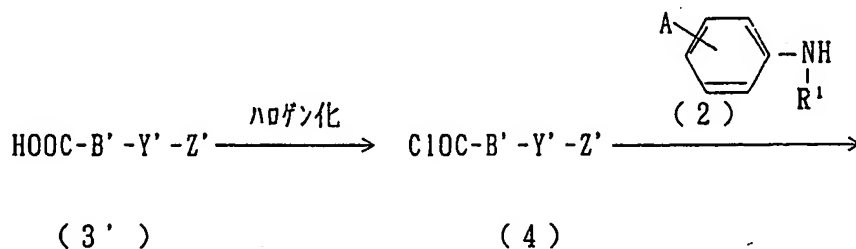
また、この反応において、反応系に、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジンと共存させることにより、反応をより速やかに進行させることができる。

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ピリジン等を挙げることができる。

反応は、 -15°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは $0\sim80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

製造法 2

本発明化合物のうち、一般式(1)において、B、YおよびZがハロゲン化剤に対して不活性である化合物は下記反応式に従って製造することができる。



(式中、A 及び R¹ は、前記と同じ意味を表し、B'、Y'、Z' は、ヒドロキシ基、アミノ基等のハロゲン化剤によってハロゲン化される基を除く他は前記と同じ意味の B、Y および Z を表す。)

即ち、一般式 (3') で示されるカルボン酸誘導体を、塩化チオニル、五塩化リン、シュウ酸ジクロリド等のハロゲン化剤を用いて、酸クロリド (4) を得たのち、得られた酸クロリドを不活性有機溶媒中、塩基存在下に、一般式 (2) で示されるアミンと反応させるものである。

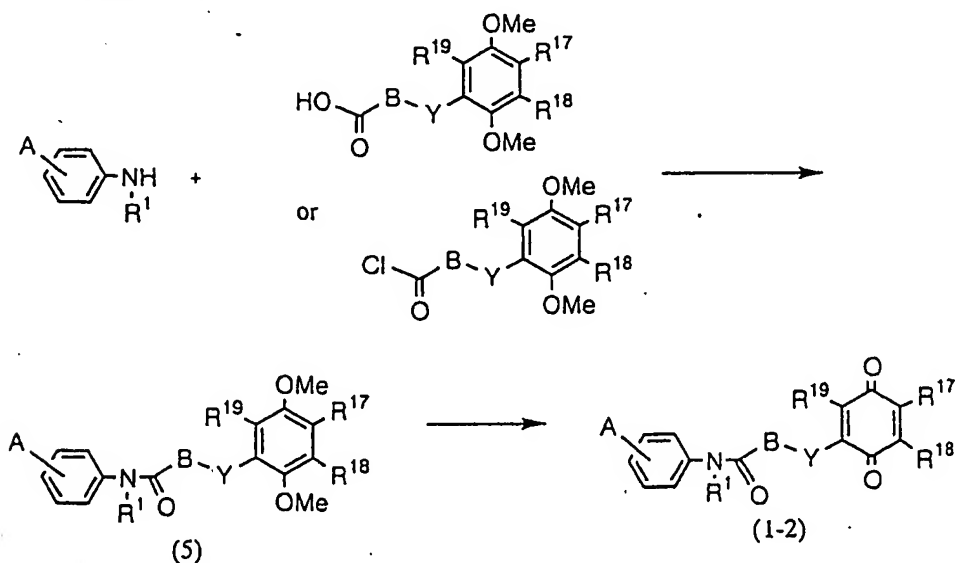
反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を用いることができる。

反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (DBU) 等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等を挙げることができる。

反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは 0～80℃で行われる。

製造法 3

本発明化合物のうち、Z がキノン環誘導体である化合物は、下記反応式に示す方法によって製造することもできる。



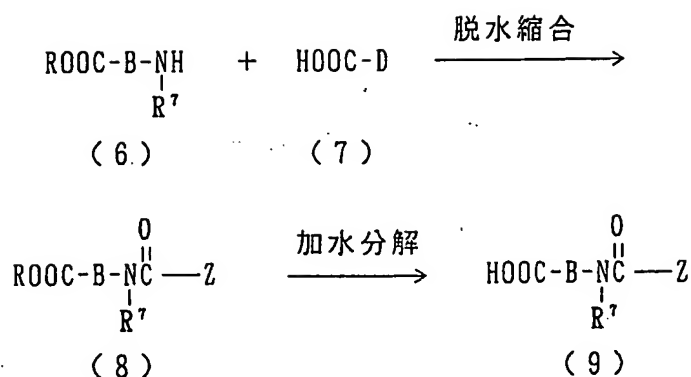
(式中、A, B, R^1 , $R^{1'}$, R^{18} , R^{19} およびYは前記と同じ意味を表す。)

即ち、製造法1または製造法2と同様にして一般式(5)で表されるアミド化合物を製造したのち、酸化剤を反応させることにより、一般式(1-2)で表されるキノン誘導体を製造することができる。

酸化剤としては、酸化銀または硝酸セリウムアンモニウムなどが用いられる。酸化銀を用いる場合は、水またはジオキサン、アセトニトリル等の含水有機溶媒中、硝酸存在下に -10°C から 30°C の反応温度で反応させる。また、硝酸セリウムアンモニウムを用いる場合は、メタノール、アセトニトリル等の含水有機溶媒中硝酸セリウムアンモニウム単独、あるいは硝酸セリウムアンモニウムとピリジン-2, 6-ジカルボン酸N-オキシド、ピリジン-2, 4, 6-トリカルボン酸もしくはピリジン-2, 6-ジカルボン酸などとの共存下に反応を行う。反応温度は -5°C ~ 20°C 程度である。

一般式(3)で示されるカルボン酸化合物のうち、Yが結合である化合物は、文献記載の既知の方法〔例えば、Collection Czechoslov. Chem. Commun., 24, 1689-1694 (1959), J. Amer. Oil Chemists' Soc., 51, 200-203 (1974), J. Org. Chem., 54, 561-569 (1989), J. Med. Chem., 33, 1491-1496 (1990), WO97/49388、特開昭61-44840号公報、J. Org. Chem., 54, 3303-3310 (1989)、J. Med. Chem., 32, 2214-2221 (1989), Chem. Pharm. Bull., 30, (8) 2797-2819 (1982) など〕によって製造することができる。

Yが $\text{N}(\text{R}')\text{CO}$ である一般式(3)で表される化合物は、例えば下記反応式に従って製造することができる。



(式中、B、Z及びR⁷は、前記と同じ意味を表す。)

即ち、一般式(7)で示されるカルボン酸誘導体と一般式(6)で示されるアミンとを、前記製造法1と同様にして脱水縮合させることにより一般式(8)で示されるアミド化合物を得る。次いで、一般式(8)で表される化合物のエステル部分を公知の方法で加水分解して一般式(9)で示されるカルボン酸誘導体を得ることができる。

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。

本発明化合物の構造は、IR、NMR及びMS等から決定した。

なお、本発明化合物(1)及び原料化合物(3)、(4)および(9)には、いくつかの光学活性体及び互変異性体が存在し得る。これらは、すべて本発明の範囲に含まれるものである。

前記一般式(1)で表される化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、磷酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常の合成化学的手法により容易に製造することができる。

(抗高脂血症薬)

本発明化合物は、血中トリグリセライドとコレステロールを同程度に強く低下させることから、抗高脂血症薬として有用である。

また、本発明化合物のうち、前記一般式(1)においてZが置換基を有してい

てもよいクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいチオクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、または置換基を有していてもよい1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基、もしくは、置換基を有していてもよいベンゾキノニル基または置換基を有していてもよいナフトキノニル基である化合物は、抗酸化作用、過酸化脂質生成抑制作用を有することから、LDLの酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療剤となりうるとともに、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療剤としても有用である。さらに、脳卒中や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪される。抗酸化作用を有するこれらの本発明化合物は、種々の活性酸素や過酸化脂質を除去することにより、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬となりうる。

本発明化合物をこれらの医薬として投与する場合は、一般式(1)で表される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の純粋な形または類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で行うことができる。

例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮または経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末または液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、懸濁剤、エアゾル剤等として、好ましくは正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形として行うことができる。

また、組成物には、慣用の医薬用担体または賦形剤及び単独のまたは1種の活性成分として、式(I)で表される化合物を含有させるが、さらに他の薬剤、製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることもできる。

医薬として許容される組成物は、一般式(1)の化合物もしくはその医薬的に許容される塩の1種または2種以上を、1~99重量%、及び適当な医薬用賦形剤99~1重量%を、意図された投与様式に応じて所定量含有する。組成物は、好ましくは、式(1)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種または

2 種以上を、5 ～ 75 重量%含有し、残部は適当な医薬的賦形剤とする。

好ましい投与経路は経口であり、処置される高脂血症の程度に応じて調整される簡便な1日投与量基準が用いられる。このような経口投与用の組成物は、一般式(1)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上、及び任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を加えて形成される。

このような組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤、坐剤等の形態で使用される。

また、このような組成物の場合は、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等の希釈剤、例えば、クロスカルメロースナトリウムまたはその誘導体等の崩壊剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等の結合剤等含有させることができる。

坐剤の場合には、体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコールまたはポリエチレングリコール(PEG)、例えば、PEG1000(96%)もしくはPEG4000(4%)に、一般式(1)の化合物または薬学的に許容される塩0.5～50重量%を分散して製剤化するのが好ましい。

医薬として投与できる液体組成物は、一般式(1)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上を0.5～50重量%、及び任意の医薬アジュバントを、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等の担体中に、溶解、分散させる等の処理を行い、溶液または懸濁液の形態とすることによって製造することができる。

本発明の医薬組成物には、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

このような製剤は、通常の方法、例えば、Remington's Phar

mac e u t i c a l S c i e n c e s , 1 8 版 , M a c k P u b l i s h
i n g C o m p a n y , E a s t o n , P e n n s y l v a n i a , 1 9 9 0
等に教示される記載に従って製造することができる。

一般式(1)で表される化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上は、個人及び処置される高コレステロール血症によって特徴づけられる病的状態に依存して変動する治療有効量で投与される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式(1)の化合物約0.14mg～約14.3mg/日であり、好ましくは、体重1kgあたり約0.7mg～約10mg/日、より好ましくは、体重1kgあたり約1.4mg～約7.2mg/日である。

例えば、体重70kgのヒトに投与する場合、一般式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1日約10mg～約1.0g、好ましくは、1日約50mg～約700mg、より好ましくは、1日約100mg～約500mgである。

本発明化合物の例を、第1表および第2表に示す。なお、表中の略号、記号は下記の意味を表す。

M e : メチル、E t : エチル、B u : ブチル、P h : フェニル

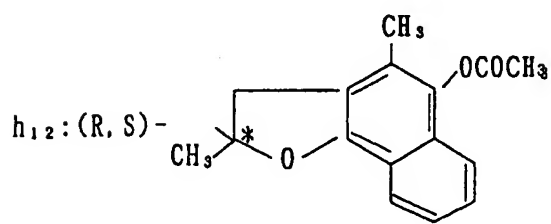
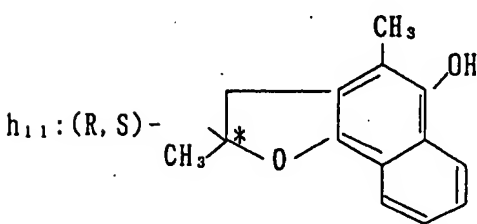
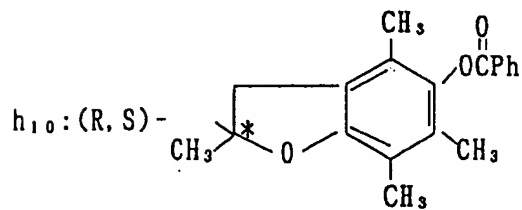
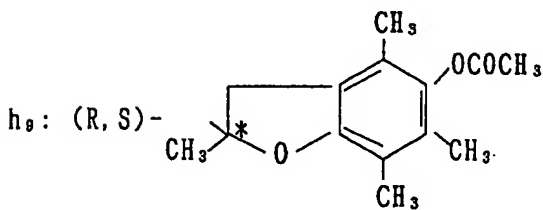
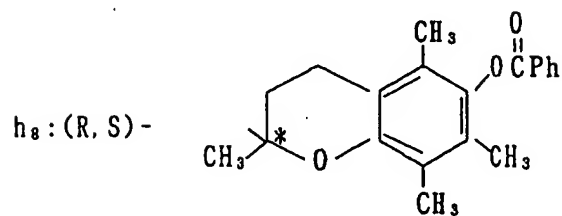
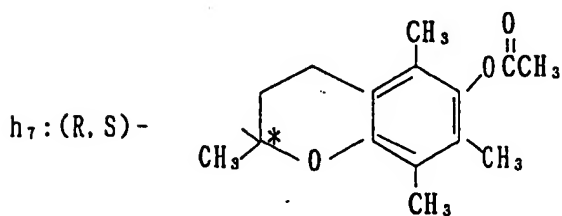
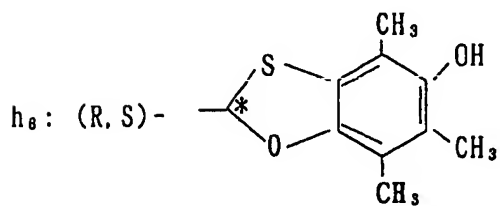
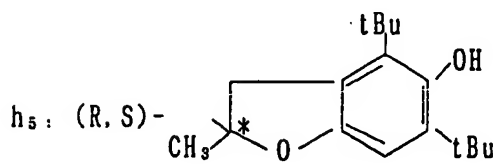
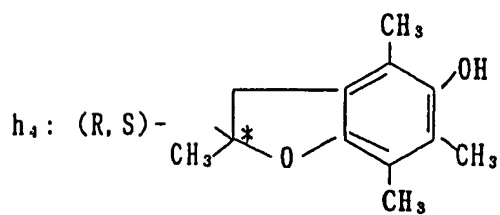
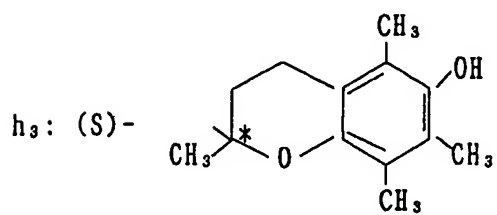
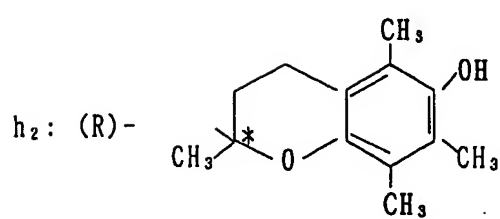
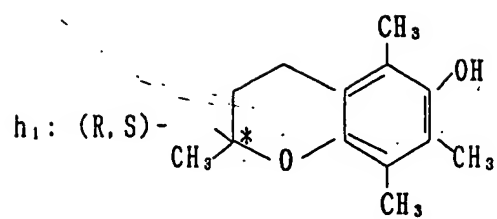
a 1 : 1-イミダゾリル、a 2 : 1H-ピラゾール-5-イル、

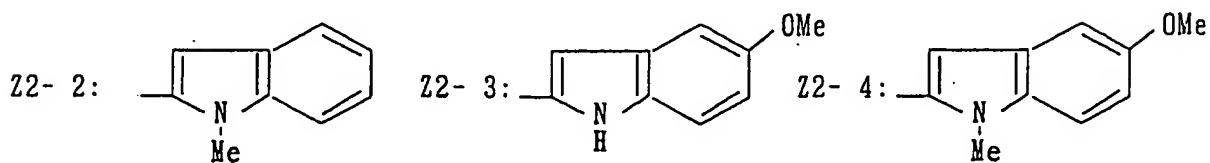
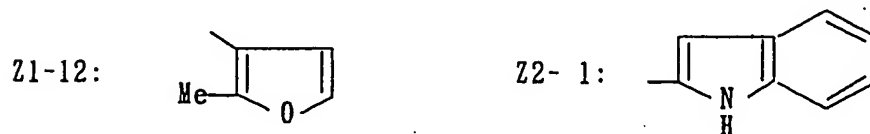
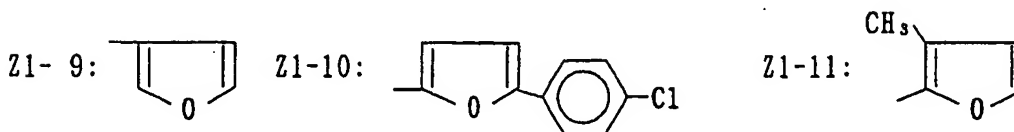
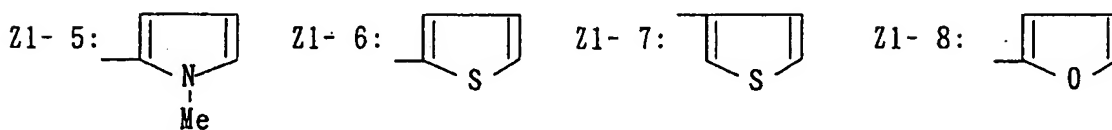
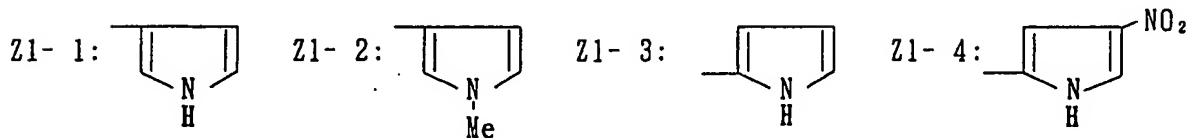
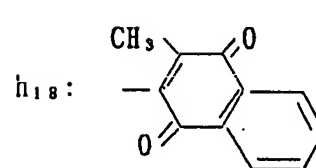
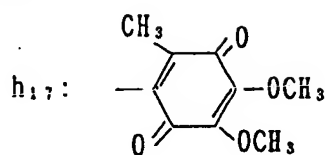
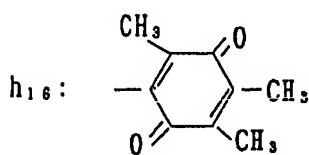
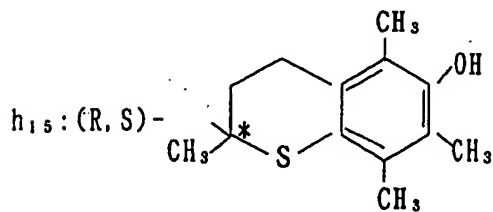
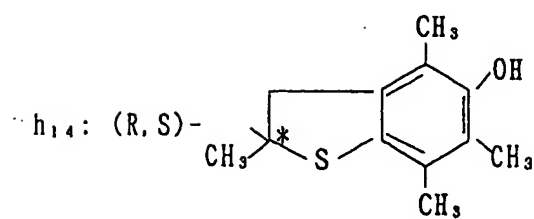
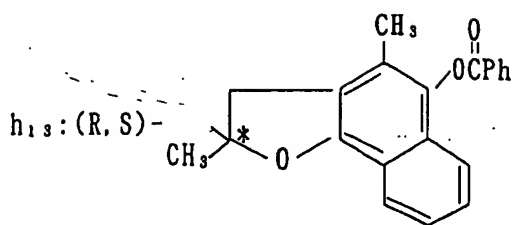
a 3 : 1H-ピラゾール-4-イル、

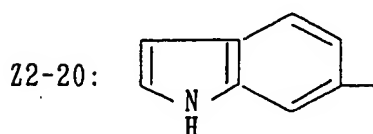
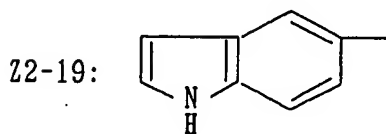
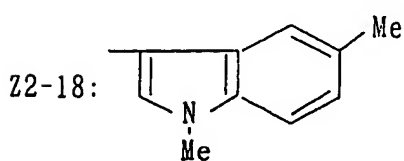
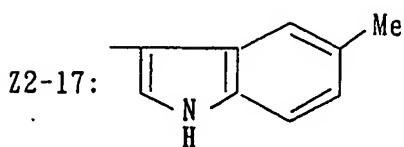
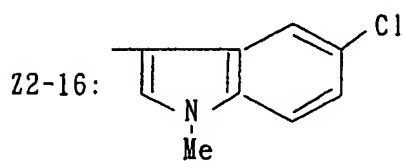
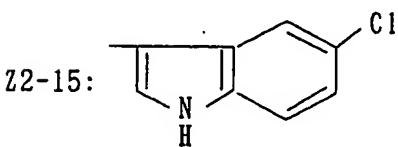
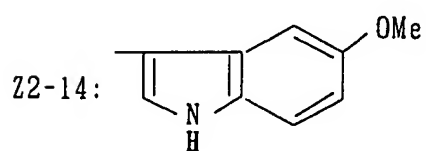
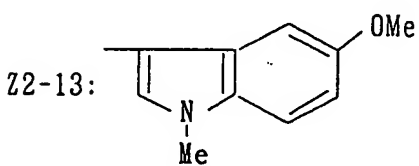
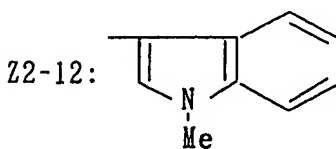
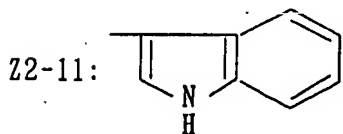
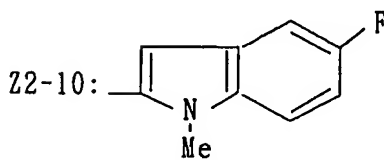
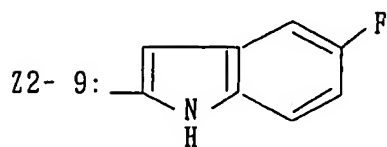
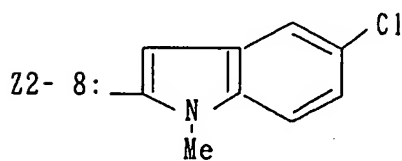
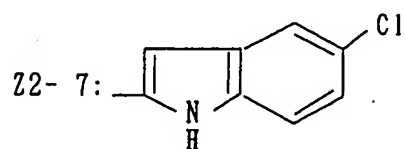
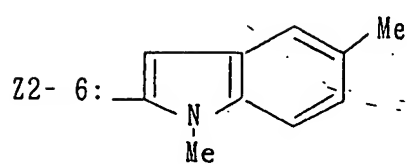
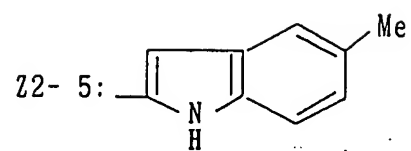
a 4 : 1-メチルピラゾール-5-イル、

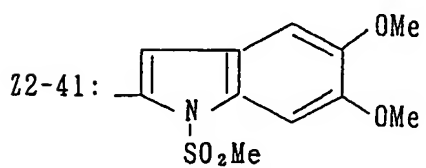
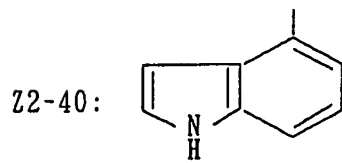
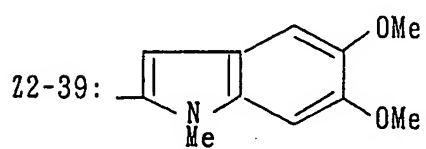
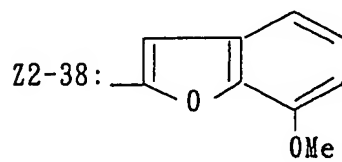
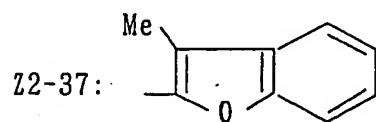
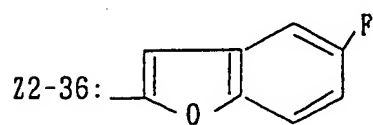
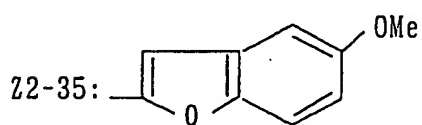
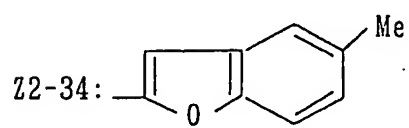
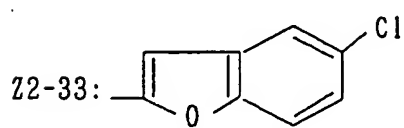
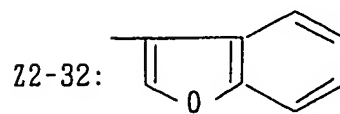
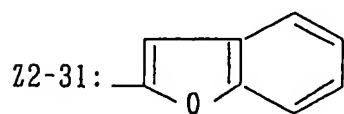
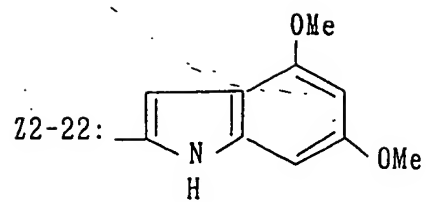
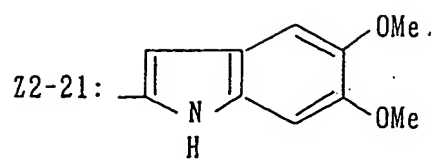
a 5 : 1-メチルピラゾール-3-イル、

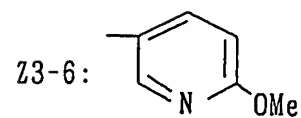
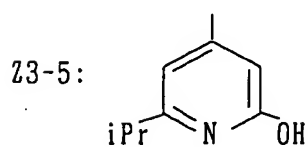
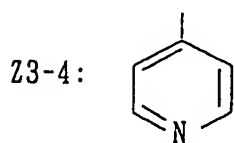
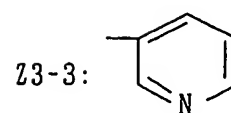
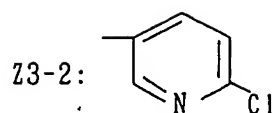
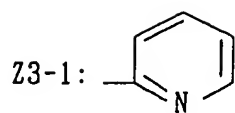
a 6 : 1-ベンジルピラゾール-4-イル、



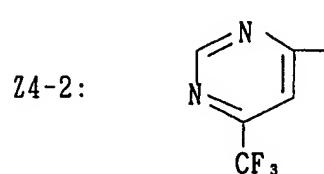
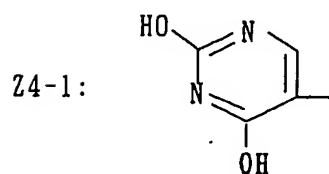
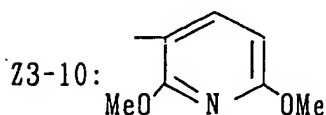
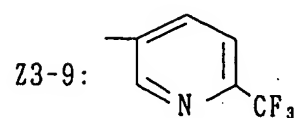
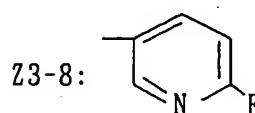
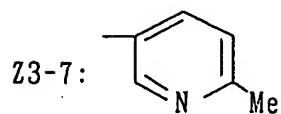




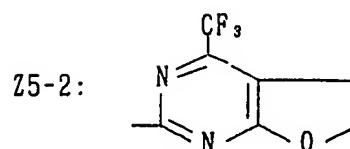
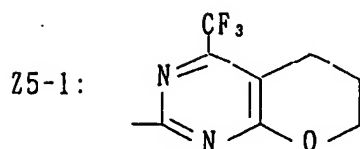
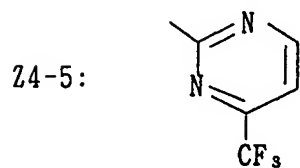
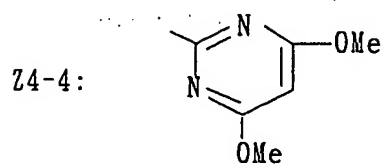
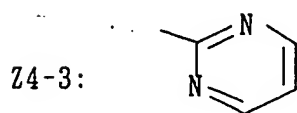


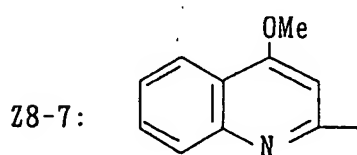
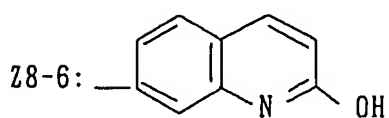
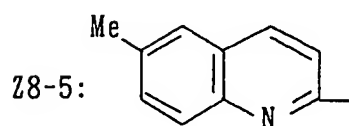
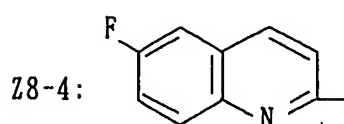
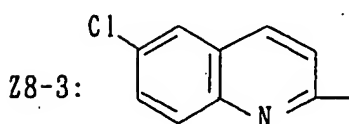
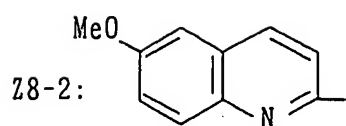
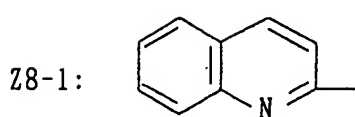
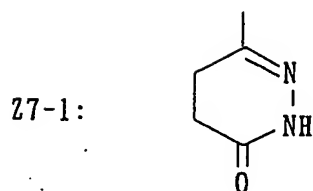
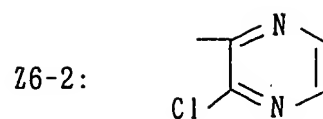
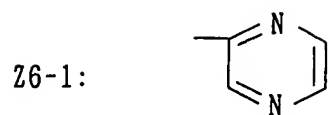


(互変異性体 (ケト型) も含む。)

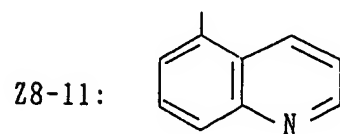
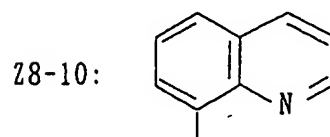
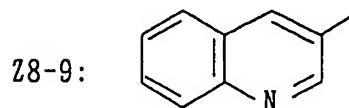
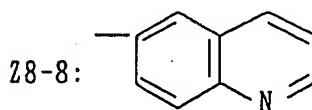


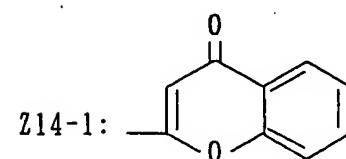
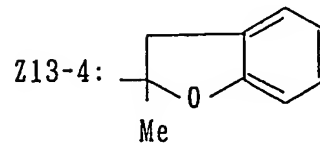
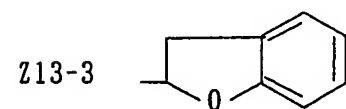
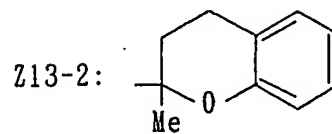
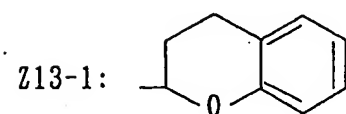
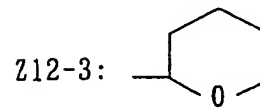
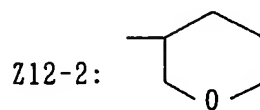
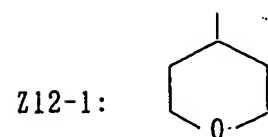
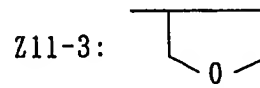
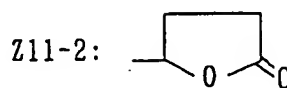
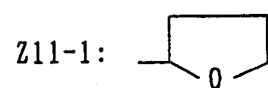
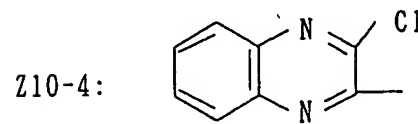
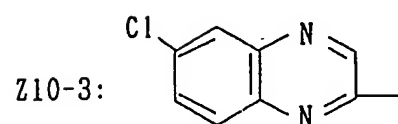
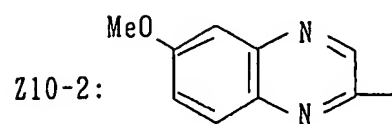
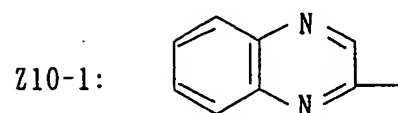
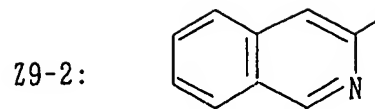
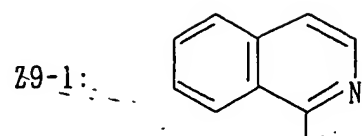
(互変異性体 (ケト型) も含む。)

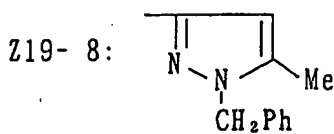
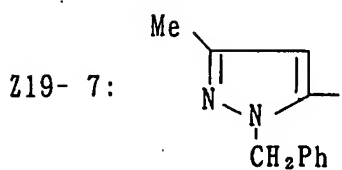
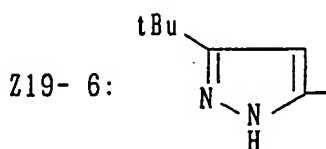
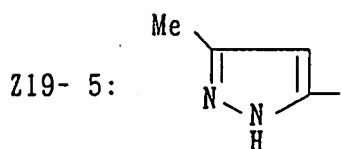
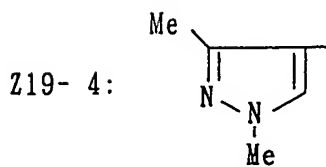
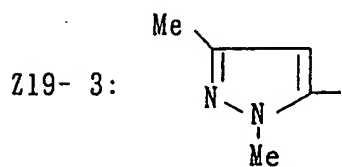
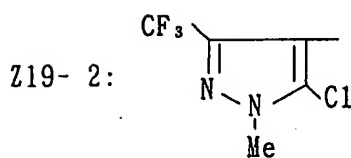
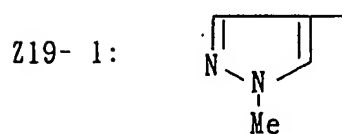
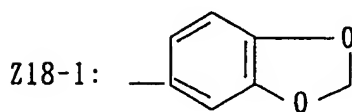
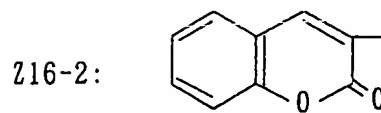
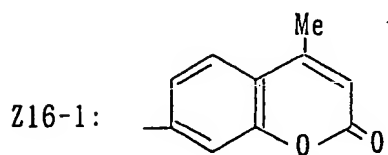
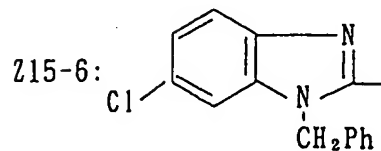
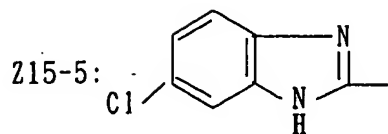
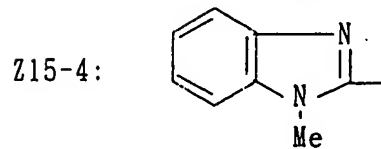
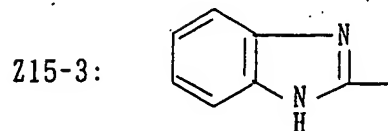
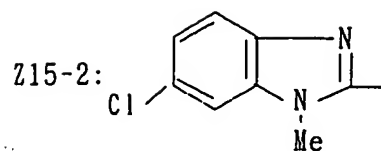
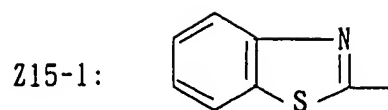


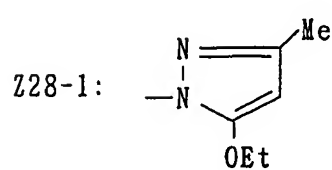
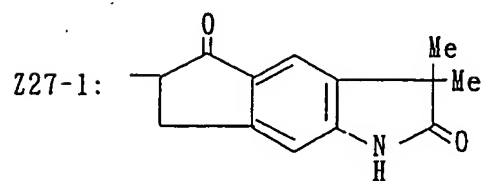
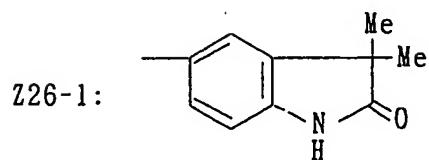
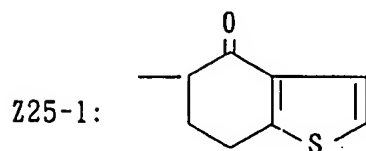
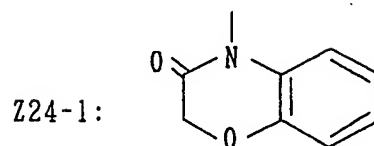
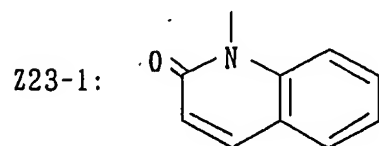
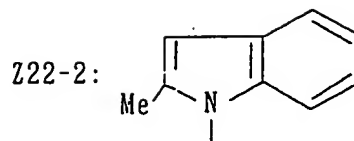
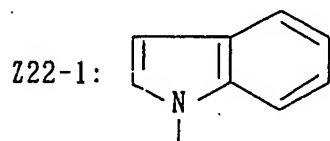
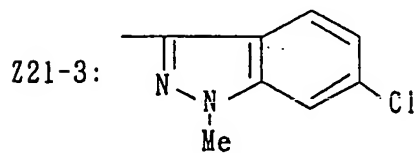
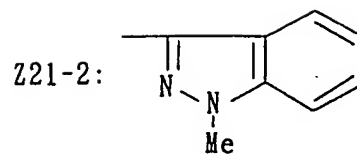
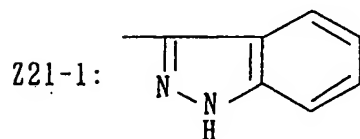
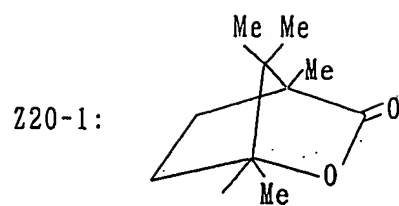


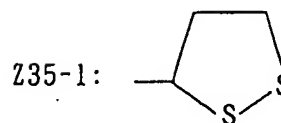
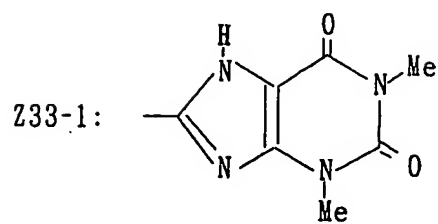
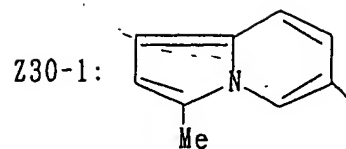
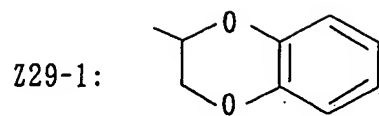
(互変異性体 (ケト型) も含む。)



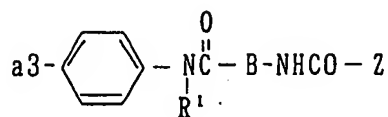
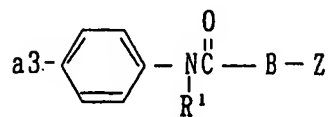
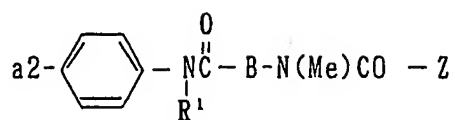
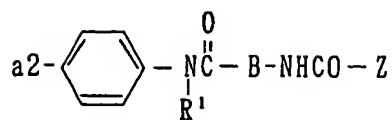
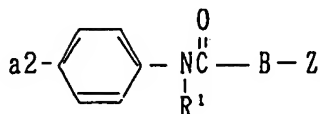
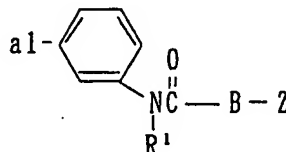
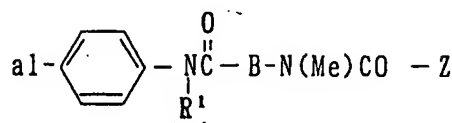
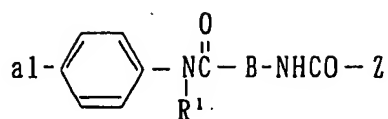
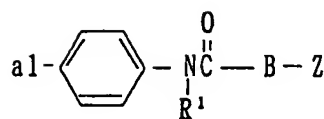


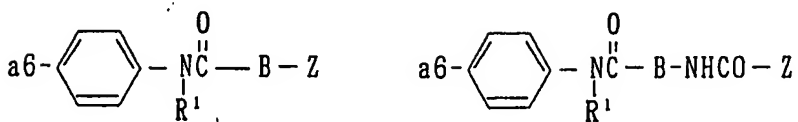
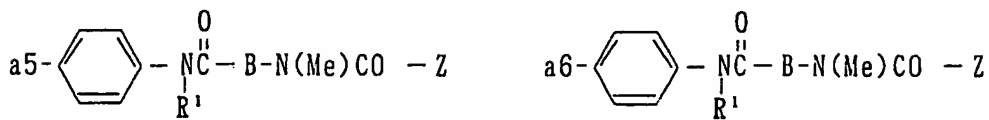
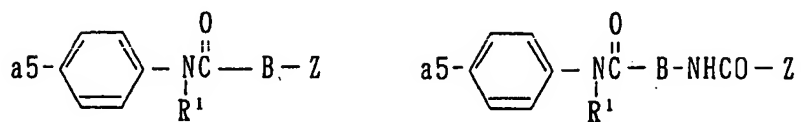
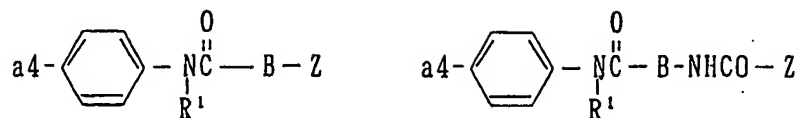
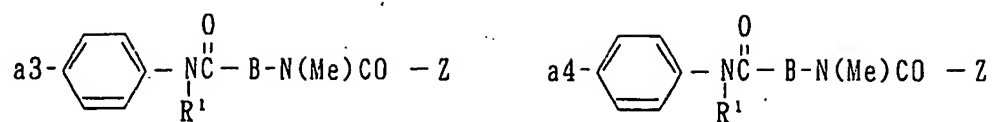






第 1. 表





R ¹	B	Z	R ¹	B	Z
H	—	h ₁	H	—(CH ₂) ₃ —	h ₂
Me	—	h ₁	Me	—(CH ₂) ₃ —	h ₂
H	—CH ₂ —	h ₁	H	—(CH ₂) ₄ —	h ₂
Me	—CH ₂ —	h ₁	Me	—(CH ₂) ₄ —	h ₂
H	—(CH ₂) ₂ —	h ₁	H	—(CH ₂) ₅ —	h ₂
Me	—(CH ₂) ₂ —	h ₁	Me	—(CH ₂) ₅ —	h ₂
H	—(CH ₂) ₃ —	h ₁	H	—CH=CH—	h ₂
Me	—(CH ₂) ₃ —	h ₁	Me	—CH=CH—	h ₂
H	—(CH ₂) ₄ —	h ₁	H	—CH=CH—CH=CH—	h ₂
Me	—(CH ₂) ₄ —	h ₁	Me	—CH=CH—CH=CH—	h ₂
H	—(CH ₂) ₅ —	h ₁	H	—CH(Me)CH ₂ —	h ₂
Me	—(CH ₂) ₅ —	h ₁	Me	—CH(Me)CH ₂ —	h ₂
H	—CH=CH—	h ₁	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₂
Me	—CH=CH—	h ₁	Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₂
H	—CH=CH—CH=CH—	h ₁	H	—	h ₃
Me	—CH=CH—CH=CH—	h ₁	Me	—	h ₃
H	—CH(Me)CH ₂ —	h ₁	H	—CH ₂ —	h ₃
Me	—CH(Me)CH ₂ —	h ₁	Me	—CH ₂ —	h ₃
H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁	H	—(CH ₂) ₂ —	h ₃
Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁	Me	—(CH ₂) ₂ —	h ₃
H	—	h ₂	H	—(CH ₂) ₃ —	h ₃
Me	—	h ₂	Me	—(CH ₂) ₃ —	h ₃
H	—CH ₂ —	h ₂	H	—(CH ₂) ₄ —	h ₃
Me	—CH ₂ —	h ₂	Me	—(CH ₂) ₄ —	h ₃
H	—(CH ₂) ₂ —	h ₂	H	—(CH ₂) ₅ —	h ₃
Me	—(CH ₂) ₂ —	h ₂	Me	—(CH ₂) ₅ —	h ₃

第 1 表 (つづき)

R ¹	B	Z	R ¹	B	Z
H	-CH=CH-	h ₃	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₄
Me	-CH=CH-	h ₃	Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₄
H	-CH=CH-CH=CH	h ₃	H	—	h ₅
Me	-CH=CH-CH=CH	h ₃	Me	—	h ₅
H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₃	H	-CH ₂ -	h ₅
Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₃	Me	-CH ₂ -	h ₅
H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₃	H	-(CH ₂) ₂ -	h ₅
Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₃	Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₅
H	—	h ₄	H	-(CH ₂) ₃ -	h ₅
Me	—	h ₄	Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₅
H	-CH ₂ -	h ₄	H	-(CH ₂) ₄ -	h ₅
Me	-CH ₂ -	h ₄	Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₅
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₄	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₅
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₄	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₅
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₄	H	-CH=CH-	h ₅
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₄	Me	-CH=CH-	h ₅
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₄	H	-CH=CH-CH=CH	h ₅
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₄	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₅
H	-(CH ₂) ₅ -	h ₄	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₅
Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₄	Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₅
H	-CH=CH-	h ₄	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₅
Me	-CH=CH-	h ₄	Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₅
H	-CH=CH-CH=CH	h ₄	H	—	h ₆
Me	-CH=CH-CH=CH	h ₄	Me	—	h ₆
H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₄	H	-CH ₂ -	h ₆
Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₄	Me	-CH ₂ -	h ₆

第 1 表 (つづき)

R ¹	B	Z	R ¹	B	Z
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₆	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₇
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₆	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₇
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₆	H	-CH=CH-	h ₇
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₆	Me	-CH=CH-	h ₇
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₆	H	-CH=CH-CH=CH	h ₇
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₆	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₇
H	-(CH ₂) ₅ -	h ₆	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₇
Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₆	Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₇
H	-CH=CH-	h ₆	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₇
Me	-CH=CH-	h ₆	Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₇
H	-CH=CH-CH=CH	h ₆	H	—	h ₈
Me	-CH=CH-CH=CH	h ₆	Me	—	h ₈
H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₆	H	-CH ₂ -	h ₈
Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₆	Me	-CH ₂ -	h ₈
H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₆	H	-(CH ₂) ₂ -	h ₈
Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₆	Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₈
H	—	h ₇	H	-(CH ₂) ₃ -	h ₈
Me	—	h ₇	Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₈
H	-CH ₂ -	h ₇	H	-(CH ₂) ₄ -	h ₈
Me	-CH ₂ -	h ₇	Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₈
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₇	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₈
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₇	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₈
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₇	H	-CH=CH-	h ₈
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₇	Me	-CH=CH-	h ₈
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₇	H	-CH=CH-CH=CH	h ₈
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₇	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₈

第 1 表 (つづき)

R ¹	B	Z	R ¹	B	Z
H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₈	H	—	h ₁₀
Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₈	Me	—	h ₁₀
H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₈	H	-CH ₂ -	h ₁₀
Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₈	Me	-CH ₂ -	h ₁₀
H	—	h ₉	H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₀
Me	—	h ₉	Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₀
H	-CH ₂ -	h ₉	H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₀
Me	-CH ₂ -	h ₉	Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₀
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₉	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₀
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₉	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₀
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₉	H	-CH=CH-	h ₁₀
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₉	Me	-CH=CH-	h ₁₀
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₉	H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₀
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₉	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₀
H	-(CH ₂) ₅ -	h ₉	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₀
Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₉	Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₀
H	-CH=CH-	h ₉	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₀
Me	-CH=CH-	h ₉	Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₀
H	-CH=CH-CH=CH	h ₉	H	—	h ₁₁
Me	-CH=CH-CH=CH	h ₉	Me	—	h ₁₁
H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₉	H	-CH ₂ -	h ₁₁
Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₉	Me	-CH ₂ -	h ₁₁
H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₉	H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₁
Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₉	Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₁
H	—	h ₁₀	H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₁
Me	—	h ₁₀	Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₁

第 1 表 (つづき)

R ¹	B	Z	R ¹	B	Z
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₁	H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₂
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₁	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₂
H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₁	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₂
Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₁	Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₂
H	-CH=CH-	h ₁₁	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₂
Me	-CH=CH-	h ₁₁	Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₂
H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₁	H	—	h ₁₃
Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₁	Me	—	h ₁₃
H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₁	H	-CH ₂ -	h ₁₃
Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₁	Me	-CH ₂ -	h ₁₃
H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₁	H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₃
Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₁	Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₃
H	—	h ₁₂	H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₃
Me	—	h ₁₂	Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₃
H	-CH ₂ -	h ₁₂	H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₃
Me	-CH ₂ -	h ₁₂	Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₃
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₂	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₃
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₂	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₃
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₂	H	-CH=CH-	h ₁₃
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₂	Me	-CH=CH-	h ₁₃
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₂	H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₃
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₂	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₃
H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₂	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₃
Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₂	Me	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₃
H	-CH=CH-	h ₁₂	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₃
Me	-CH=CH-	h ₁₂	Me	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₃

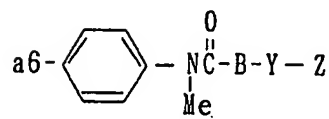
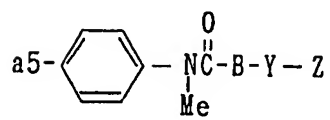
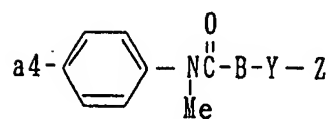
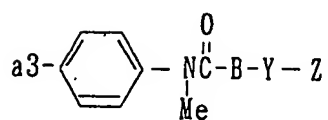
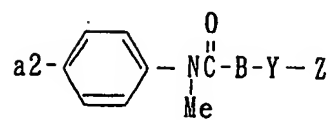
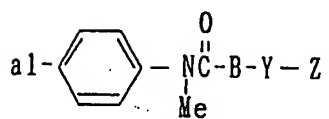
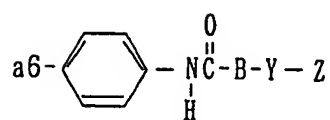
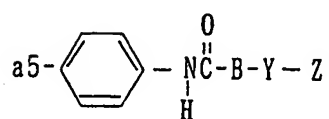
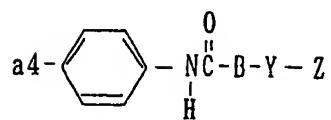
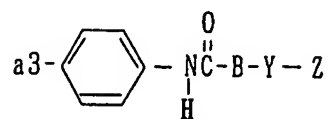
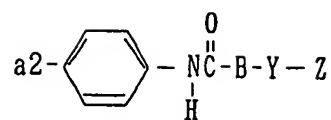
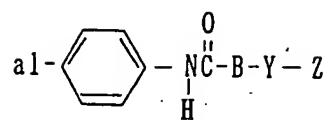
第 1 表 (つづき)

R ¹	B	Z	R ¹	B	Z
H	—	h ₁₄	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₅
Me	—	h ₁₄	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₅
H	-CH ₂ -	h ₁₄	H	-CH=CH-	h ₁₅
Me	-CH ₂ -	h ₁₄	Me	-CH=CH-	h ₁₅
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₄	H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₅
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₄	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₅
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₄	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₅
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₄	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₅
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₄	H	—	h ₁₆
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₄	Me	—	h ₁₆
H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₄	H	-CH ₂ -	h ₁₆
Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₄	Me	-CH ₂ -	h ₁₆
H	-CH=CH-	h ₁₄	H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₆
Me	-CH=CH-	h ₁₄	Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₆
H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₄	H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₆
Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₄	Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₆
H	—	h ₁₅	H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₆
Me	—	h ₁₅	Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₆
H	-CH ₂ -	h ₁₅	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₆
Me	-CH ₂ -	h ₁₅	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₆
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₅	H	-CH=CH-	h ₁₆
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₅	Me	-CH=CH-	h ₁₆
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₅	H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₆
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₅	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₆
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₅	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₆
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₅	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₆

第 1 表 (つづき)

R ¹	B	Z	R ¹	B	Z
H	—	h ₁₇	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₈
Me	—	h ₁₇	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₈
H	-CH ₂ -	h ₁₇	H	-CH=CH-	h ₁₈
Me	-CH ₂ -	h ₁₇	Me	-CH=CH-	h ₁₈
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₇	H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₈
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₇	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₈
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₇	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₈
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₇	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₈
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₇	H	—	h ₁₉
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₇	Me	—	h ₁₉
H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₇	H	-CH ₂ -	h ₁₉
Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₇	Me	-CH ₂ -	h ₁₉
H	-CH=CH-	h ₁₇	H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₉
Me	-CH=CH-	h ₁₇	Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₉
H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₇	H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₉
Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₇	Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₉
H	—	h ₁₈	H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₉
Me	—	h ₁₈	Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₉
H	-CH ₂ -	h ₁₈	H	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₉
Me	-CH ₂ -	h ₁₈	Me	-(CH ₂) ₅ -	h ₁₉
H	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₈	H	-CH=CH-	h ₁₉
Me	-(CH ₂) ₂ -	h ₁₈	Me	-CH=CH-	h ₁₉
H	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₈	H	-CH=CH-CH=CH	h ₁₉
Me	-(CH ₂) ₃ -	h ₁₈	Me	-CH=CH-CH=CH	h ₁₉
H	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₈	H	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	h ₁₉
Me	-(CH ₂) ₄ -	h ₁₈	H	-CH(Me)CH ₂ -	h ₁₉

第 2 表



第2表の1 BおよびYが単結合である化合物

Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Z1-1	Z2-9	Z2-29	Z3-8	Z8-8	Z14-1	Z21-2
Z1-2	Z2-10	Z2-30	Z3-9	Z8-9	Z15-1	Z21-3
Z1-3	Z2-11	Z2-31	Z3-10	Z8-10	Z15-2	Z22-1
Z1-4	Z2-12	Z2-32	Z4-1	Z8-11	Z15-3	Z22-2
Z1-5	Z2-13	Z2-33	Z4-2	Z9-1	Z15-4	Z23-1
Z1-6	Z2-14	Z2-34	Z4-3	Z9-2	Z15-5	Z24-1
Z1-7	Z2-15	Z2-35	Z4-4	Z10-1	Z15-6	Z25-1
Z1-8	Z2-16	Z2-36	Z4-5	Z10-2	Z16-1	Z26-1
Z1-9	Z2-17	Z2-37	Z5-1	Z10-3	Z16-2	Z27-1
Z1-10	Z2-18	Z2-38	Z5-2	Z10-4	Z18-1	Z28-1
Z1-11	Z2-19	Z2-39	Z6-1	Z11-1	Z19-1	Z29-1
Z1-12	Z2-20	Z2-40	Z6-2	Z11-2	Z19-2	Z30-1
Z2-1	Z2-21	Z2-41	Z7-1	Z11-3	Z19-3	Z33-1
Z2-2	Z2-22	Z3-1	Z8-1	Z12-1	Z19-4	Z35-1
Z2-3	Z2-23	Z3-2	Z8-2	Z12-2	Z19-5	
Z2-4	Z2-24	Z3-3	Z8-3	Z12-3	Z19-6	
Z2-5	Z2-25	Z3-4	Z8-4	Z13-1	Z19-7	
Z2-6	Z2-26	Z3-5	Z8-5	Z13-2	Z19-8	
Z2-7	Z2-27	Z3-6	Z8-6	Z13-3	Z20-1	
Z2-8	Z2-28	Z3-7	Z8-7	Z13-4	Z21-1	

第 2 表の 2

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	0	Z1-1	-CH ₂ -	0	Z2-15
-CH ₂ -	0	Z1-2	-CH ₂ -	0	Z2-16
-CH ₂ -	0	Z1-3	-CH ₂ -	0	Z2-17
-CH ₂ -	0	Z1-4	-CH ₂ -	0	Z2-18
-CH ₂ -	0	Z1-5	-CH ₂ -	0	Z2-19
-CH ₂ -	0	Z1-6	-CH ₂ -	0	Z2-20
-CH ₂ -	0	Z1-7	-CH ₂ -	0	Z2-21
-CH ₂ -	0	Z1-8	-CH ₂ -	0	Z2-22
-CH ₂ -	0	Z1-9	-CH ₂ -	0	Z2-23
-CH ₂ -	0	Z1-10	-CH ₂ -	0	Z2-24
-CH ₂ -	0	Z1-11	-CH ₂ -	0	Z2-25
-CH ₂ -	0	Z1-12	-CH ₂ -	0	Z2-26
-CH ₂ -	0	Z2-1	-CH ₂ -	0	Z2-27
-CH ₂ -	0	Z2-2	-CH ₂ -	0	Z2-28
-CH ₂ -	0	Z2-3	-CH ₂ -	0	Z2-29
-CH ₂ -	0	Z2-4	-CH ₂ -	0	Z2-30
-CH ₂ -	0	Z2-5	-CH ₂ -	0	Z2-31
-CH ₂ -	0	Z2-6	-CH ₂ -	0	Z2-32
-CH ₂ -	0	Z2-7	-CH ₂ -	0	Z2-33
-CH ₂ -	0	Z2-8	-CH ₂ -	0	Z2-34
-CH ₂ -	0	Z2-9	-CH ₂ -	0	Z2-35
-CH ₂ -	0	Z2-10	-CH ₂ -	0	Z2-36
-CH ₂ -	0	Z2-11	-CH ₂ -	0	Z2-37
-CH ₂ -	0	Z2-12	-CH ₂ -	0	Z2-38
-CH ₂ -	0	Z2-13	-CH ₂ -	0	Z2-39
-CH ₂ -	0	Z2-14	-CH ₂ -	0	Z2-40

第 2 表の 2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	0	Z2-41	-CH ₂ -	0	Z8-6
-CH ₂ -	0	Z3-1	-CH ₂ -	0	Z8-7
-CH ₂ -	0	Z3-2	-CH ₂ -	0	Z8-8
-CH ₂ -	0	Z3-3	-CH ₂ -	0	Z8-9
-CH ₂ -	0	Z3-4	-CH ₂ -	0	Z8-10
-CH ₂ -	0	Z3-5	-CH ₂ -	0	Z8-11
-CH ₂ -	0	Z3-6	-CH ₂ -	0	Z9-1
-CH ₂ -	0	Z3-7	-CH ₂ -	0	Z9-2
-CH ₂ -	0	Z3-8	-CH ₂ -	0	Z10-1
-CH ₂ -	0	Z3-9	-CH ₂ -	0	Z10-2
-CH ₂ -	0	Z3-10	-CH ₂ -	0	Z10-3
-CH ₂ -	0	Z4-1	-CH ₂ -	0	Z10-4
-CH ₂ -	0	Z4-2	-CH ₂ -	0	Z11-1
-CH ₂ -	0	Z4-3	-CH ₂ -	0	Z11-2
-CH ₂ -	0	Z4-4	-CH ₂ -	0	Z11-3
-CH ₂ -	0	Z4-5	-CH ₂ -	0	Z12-1
-CH ₂ -	0	Z5-1	-CH ₂ -	0	Z12-2
-CH ₂ -	0	Z5-2	-CH ₂ -	0	Z12-3
-CH ₂ -	0	Z6-1	-CH ₂ -	0	Z13-1
-CH ₂ -	0	Z6-2	-CH ₂ -	0	Z13-2
-CH ₂ -	0	Z7-1	-CH ₂ -	0	Z13-3
-CH ₂ -	0	Z8-1	-CH ₂ -	0	Z13-4
-CH ₂ -	0	Z8-2	-CH ₂ -	0	Z14-1
-CH ₂ -	0	Z8-3	-CH ₂ -	0	Z15-1
-CH ₂ -	0	Z8-4	-CH ₂ -	0	Z15-2
-CH ₂ -	0	Z8-5	-CH ₂ -	0	Z15-3

第 2 表の 2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	0	Z15-4	-CH ₂ -	0	Z29-1
-CH ₂ -	0	Z15-5	-CH ₂ -	0	Z30-1
-CH ₂ -	0	Z15-6	-CH ₂ -	0	Z33-1
-CH ₂ -	0	Z16-1	-CH ₂ -	—	Z1-1
-CH ₂ -	0	Z16-2	-CH ₂ -	—	Z2-1
-CH ₂ -	0	Z18-1	-CH ₂ -	—	Z2-2
-CH ₂ -	0	Z19-1	-CH ₂ -	—	Z2-3
-CH ₂ -	0	Z19-2	-CH ₂ -	—	Z2-4
-CH ₂ -	0	Z19-3	-CH ₂ -	—	Z2-5
-CH ₂ -	0	Z19-4	-CH ₂ -	—	Z2-6
-CH ₂ -	0	Z19-5	-CH ₂ -	—	Z2-7
-CH ₂ -	0	Z19-6	-CH ₂ -	—	Z2-8
-CH ₂ -	0	Z19-7	-CH ₂ -	—	Z2-9
-CH ₂ -	0	Z19-8	-CH ₂ -	—	Z2-10
-CH ₂ -	0	Z20-1	-CH ₂ -	—	Z2-11
-CH ₂ -	0	Z21-1	-CH ₂ -	—	Z2-12
-CH ₂ -	0	Z21-2	-CH ₂ -	—	Z2-13
-CH ₂ -	0	Z21-3	-CH ₂ -	—	Z2-14
-CH ₂ -	0	Z22-1	-CH ₂ -	—	Z2-15
-CH ₂ -	0	Z22-2	-CH ₂ -	—	Z2-16
-CH ₂ -	0	Z23-1	-CH ₂ -	—	Z2-17
-CH ₂ -	0	Z24-1	-CH ₂ -	—	Z2-18
-CH ₂ -	0	Z25-1	-CH ₂ -	—	Z2-19
-CH ₂ -	0	Z26-1	-CH ₂ -	—	Z2-20
-CH ₂ -	0	Z27-1	-CH ₂ -	—	Z2-21
-CH ₂ -	0	Z28-1	-CH ₂ -	—	Z2-22

第 2 表の 2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	-	Z2-39	-CH ₂ -	-	Z8-11
-CH ₂ -	-	Z2-40	-CH ₂ -	-	Z22-1
-CH ₂ -	-	Z2-41	-CH ₂ -	-	Z22-2
-CH ₂ -	-	Z3-1	-CH ₂ -	-	Z23-1
-CH ₂ -	-	Z3-2	-CH ₂ -	-	Z24-1
-CH ₂ -	-	Z3-3	-CH ₂ -	-	Z25-1
-CH ₂ -	-	Z3-4	-CH ₂ -	-	Z26-1
-CH ₂ -	-	Z3-6	-CH ₂ -	-	Z27-1
-CH ₂ -	-	Z3-7	-CH ₂ -	-	Z28-1
-CH ₂ -	-	Z3-8	-CH ₂ -	-	Z29-1
-CH ₂ -	-	Z3-9	-CH ₂ -	-	Z30-1
-CH ₂ -	-	Z4-1	-CH ₂ -	-	Z33-1
-CH ₂ -	-	Z4-2	-CH ₂ -	-	Z35-1
-CH ₂ -	-	Z4-3	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-1
-CH ₂ -	-	Z4-4	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-2
-CH ₂ -	-	Z4-5	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-3
-CH ₂ -	-	Z8-1	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-4
-CH ₂ -	-	Z8-2	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-5
-CH ₂ -	-	Z8-3	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-6
-CH ₂ -	-	Z8-4	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-7
-CH ₂ -	-	Z8-5	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-8
-CH ₂ -	-	Z8-6	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-9
-CH ₂ -	-	Z8-7	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-10
-CH ₂ -	-	Z8-8	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-11
-CH ₂ -	-	Z8-9	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-12
-CH ₂ -	-	Z8-10	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-13

第 2 表の 2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-14	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-2
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-15	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-3
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-16	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-4
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-17	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-5
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-18	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-6
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-19	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-7
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-20	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-8
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-21	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-9
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-22	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-10
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-39	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-11
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-40	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z11-1
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z2-41	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z11-3
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z3-1	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-1
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z3-2	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-2
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z3-3	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-3
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z3-4	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-4
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z3-6	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-5
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z3-7	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-6
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z3-8	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-7
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z3-9	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-8
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z4-1	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-9
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z4-2	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-10
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z4-3	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-11
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z4-4	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-12
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z4-5	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-13
-CH ₂ CH ₂ -	0	Z8-1	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-14

第2表の2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-14	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-2
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-15	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-3
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-16	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-4
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-17	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-5
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-18	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-6
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-19	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-7
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-20	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-8
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-21	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-9
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-22	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-10
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-39	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-11
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-40	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z22-1
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z2-41	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z22-2
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z3-1	-CH ₂ CH ₂ -	-	Z23-1
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z3-2	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z22-1
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z3-3	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z22-2
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z3-4	-CH ₂ CH ₂ -	0	Z23-1
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z3-6	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-1
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z3-7	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-2
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z3-8	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-3
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z3-9	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-4
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z4-1	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-5
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z4-2	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-6
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z4-3	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-7
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z4-4	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-8
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z4-5	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-9
-CH ₂ CH ₂ -	-	Z8-1	-(CH ₂) ₃ -	-	Z2-10

第2表の2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-11	$-(CH_2)_3-$	—	Z4-4
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-12	$-(CH_2)_3-$	—	Z4-5
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-13	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-1
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-14	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-2
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-15	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-3
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-16	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-4
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-17	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-5
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-18	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-6
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-19	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-7
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-20	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-8
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-21	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-9
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-22	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-10
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-39	$-(CH_2)_3-$	—	Z8-11
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-40	$-(CH_2)_3-$	—	Z22-1
$-(CH_2)_3-$	—	Z2-41	$-(CH_2)_3-$	—	Z22-2
$-(CH_2)_3-$	—	Z3-1	$-(CH_2)_3-$	—	Z23-1
$-(CH_2)_3-$	—	Z3-2	$-(CH_2)_3-$	—	Z33-1
$-(CH_2)_3-$	—	Z3-3	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-1
$-(CH_2)_3-$	—	Z3-4	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-2
$-(CH_2)_3-$	—	Z3-6	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-3
$-(CH_2)_3-$	—	Z3-7	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-4
$-(CH_2)_3-$	—	Z3-8	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-5
$-(CH_2)_3-$	—	Z3-9	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-6
$-(CH_2)_3-$	—	Z4-1	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-7
$-(CH_2)_3-$	—	Z4-2	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-8
$-(CH_2)_3-$	—	Z4-3	$-(CH_2)_4-$	—	Z2-9

第2表の2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-10	$-(CH_2)_4-$	—	Z4-3
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-11	$-(CH_2)_4-$	—	Z4-4
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-12	$-(CH_2)_4-$	—	Z4-5
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-13	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-1
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-14	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-2
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-15	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-3
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-16	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-4
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-17	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-5
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-18	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-6
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-19	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-7
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-20	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-8
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-21	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-9
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-22	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-10
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-39	$-(CH_2)_4-$	—	Z8-11
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-40	$-(CH_2)_4-$	—	Z22-1
$-(CH_2)_4-$	—	Z2-41	$-(CH_2)_4-$	—	Z22-2
$-(CH_2)_4-$	—	Z3-1	$-(CH_2)_4-$	—	Z23-1
$-(CH_2)_4-$	—	Z3-2	$-(CH_2)_4-$	—	Z33-1
$-(CH_2)_4-$	—	Z3-3	$-(CH_2)_4-$	—	Z35-1
$-(CH_2)_4-$	—	Z3-4	$-CH_2-$	S	Z2-1
$-(CH_2)_4-$	—	Z3-6	$-CH_2-$	S	Z2-2
$-(CH_2)_4-$	—	Z3-7	$-CH_2-$	S	Z2-3
$-(CH_2)_4-$	—	Z3-8	$-CH_2-$	S	Z2-4
$-(CH_2)_4-$	—	Z3-9	$-CH_2-$	S	Z22-1
$-(CH_2)_4-$	—	Z4-1	$-CH_2-$	S	Z22-2
$-(CH_2)_4-$	—	Z4-2	$-CH_2-$	S	Z23-1

第 2 表の 2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	S	Z2-5	-CH ₂ -	S	Z3-7
-CH ₂ -	S	Z2-6	-CH ₂ -	S	Z3-8
-CH ₂ -	S	Z2-7	-CH ₂ -	S	Z3-9
-CH ₂ -	S	Z2-8	-CH ₂ -	S	Z4-1
-CH ₂ -	S	Z2-9	-CH ₂ -	S	Z4-2
-CH ₂ -	S	Z2-10	-CH ₂ -	S	Z4-3
-CH ₂ -	S	Z2-11	-CH ₂ -	S	Z4-4
-CH ₂ -	S	Z2-12	-CH ₂ -	S	Z4-5
-CH ₂ -	S	Z2-13	-CH ₂ -	S	Z6-1
-CH ₂ -	S	Z2-14	-CH ₂ -	S	Z8-1
-CH ₂ -	S	Z2-15	-CH ₂ -	S	Z8-2
-CH ₂ -	S	Z2-16	-CH ₂ -	S	Z8-3
-CH ₂ -	S	Z2-17	-CH ₂ -	S	Z8-4
-CH ₂ -	S	Z2-18	-CH ₂ -	S	Z8-5
-CH ₂ -	S	Z2-19	-CH ₂ -	S	Z8-6
-CH ₂ -	S	Z2-20	-CH ₂ -	S	Z8-7
-CH ₂ -	S	Z2-21	-CH ₂ -	S	Z8-8
-CH ₂ -	S	Z2-22	-CH ₂ -	S	Z8-9
-CH ₂ -	S	Z2-39	-CH ₂ -	S	Z8-10
-CH ₂ -	S	Z2-40	-CH ₂ -	S	Z8-11
-CH ₂ -	S	Z2-41	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-1
-CH ₂ -	S	Z3-1	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-2
-CH ₂ -	S	Z3-2	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-3
-CH ₂ -	S	Z3-3	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-4
-CH ₂ -	S	Z3-4	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-5
-CH ₂ -	S	Z3-6	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-6

第2表の2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-7	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z3-9
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-8	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z4-1
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-9	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z4-2
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-10	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z4-3
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-11	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z4-4
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-12	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z4-5
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-13	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z6-1
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-14	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-1
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-15	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-2
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-16	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-3
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-17	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-4
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-18	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-5
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-19	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-6
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-20	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-7
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-21	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-8
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-22	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-9
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-39	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-10
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-40	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z8-11
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z2-41	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z26-1
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z3-1	-CH=CH-	-	Z2-1
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z3-2	-CH=CH-	-	Z2-2
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z3-3	-CH=CH-	-	Z2-3
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z3-4	-CH=CH-	-	Z2-4
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z3-6	-CH=CH-	-	Z2-5
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z3-7	-CH=CH-	-	Z2-6
-CH ₂ CH ₂ -	C=O	Z3-8	-CH=CH-	-	Z2-7

第 2 表の 2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH=CH-	-	Z2-8	-CH=CH-	-	Z3-9
-CH=CH-	-	Z2-9	-CH=CH-	-	Z4-1
-CH=CH-	-	Z2-10	-CH=CH-	-	Z4-2
-CH=CH-	-	Z2-11	-CH=CH-	-	Z4-3
-CH=CH-	-	Z2-12	-CH=CH-	-	Z4-4
-CH=CH-	-	Z2-13	-CH=CH-	-	Z4-5
-CH=CH-	-	Z2-14	-CH=CH-	-	Z6-1
-CH=CH-	-	Z2-15	-CH=CH-	-	Z8-1
-CH=CH-	-	Z2-16	-CH=CH-	-	Z8-2
-CH=CH-	-	Z2-17	-CH=CH-	-	Z8-3
-CH=CH-	-	Z2-18	-CH=CH-	-	Z8-4
-CH=CH-	-	Z2-19	-CH=CH-	-	Z8-5
-CH=CH-	-	Z2-20	-CH=CH-	-	Z8-6
-CH=CH-	-	Z2-21	-CH=CH-	-	Z8-7
-CH=CH-	-	Z2-22	-CH=CH-	-	Z8-8
-CH=CH-	-	Z2-39	-CH=CH-	-	Z8-9
-CH=CH-	-	Z2-40	-CH=CH-	-	Z8-10
-CH=CH-	-	Z2-41	-CH=CH-	-	Z8-11
-CH=CH-	-	Z3-1	-(CH ₂) ₅ -	-	Z2-1
-CH=CH-	-	Z3-2	-(CH ₂) ₅ -	-	Z2-2
-CH=CH-	-	Z3-3	-(CH ₂) ₅ -	-	Z2-3
-CH=CH-	-	Z3-4	-(CH ₂) ₅ -	-	Z2-4
-CH=CH-	-	Z3-6	-(CH ₂) ₅ -	-	Z2-5
-CH=CH-	-	Z3-7	-(CH ₂) ₅ -	-	Z2-6
-CH=CH-	-	Z3-8	-(CH ₂) ₅ -	-	Z2-7

第2表の2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-8	$-(CH_2)_5-$	—	Z3-9
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-9	$-(CH_2)_5-$	—	Z4-1
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-10	$-(CH_2)_5-$	—	Z4-2
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-11	$-(CH_2)_5-$	—	Z4-3
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-12	$-(CH_2)_5-$	—	Z4-4
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-13	$-(CH_2)_5-$	—	Z4-5
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-14	$-(CH_2)_5-$	—	Z6-1
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-15	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-1
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-16	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-2
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-17	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-3
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-18	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-4
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-19	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-5
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-20	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-6
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-21	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-7
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-22	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-8
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-39	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-9
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-40	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-10
$-(CH_2)_5-$	—	Z2-41	$-(CH_2)_5-$	—	Z8-11
$-(CH_2)_5-$	—	Z3-1	$-CH_2-$	C=O	Z2-1
$-(CH_2)_5-$	—	Z3-2	$-CH_2-$	C=O	Z2-2
$-(CH_2)_5-$	—	Z3-3	$-CH_2-$	C=O	Z2-3
$-(CH_2)_5-$	—	Z3-4	$-CH_2-$	C=O	Z2-4
$-(CH_2)_5-$	—	Z3-6	$-CH_2-$	C=O	Z2-5
$-(CH_2)_5-$	—	Z3-7	$-CH_2-$	C=O	Z2-6
$-(CH_2)_5-$	—	Z3-8	$-CH_2-$	C=O	Z2-7

第2表の2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	C=O	Z2-8	-CH ₂ -	C=O	Z3-9
-CH ₂ -	C=O	Z2-9	-CH ₂ -	C=O	Z4-1
-CH ₂ -	C=O	Z2-10	-CH ₂ -	C=O	Z4-2
-CH ₂ -	C=O	Z2-11	-CH ₂ -	C=O	Z4-3
-CH ₂ -	C=O	Z2-12	-CH ₂ -	C=O	Z4-4
-CH ₂ -	C=O	Z2-13	-CH ₂ -	C=O	Z4-5
-CH ₂ -	C=O	Z2-14	-CH ₂ -	C=O	Z6-1
-CH ₂ -	C=O	Z2-15	-CH ₂ -	C=O	Z8-1
-CH ₂ -	C=O	Z2-16	-CH ₂ -	C=O	Z8-2
-CH ₂ -	C=O	Z2-17	-CH ₂ -	C=O	Z8-3
-CH ₂ -	C=O	Z2-18	-CH ₂ -	C=O	Z8-4
-CH ₂ -	C=O	Z2-19	-CH ₂ -	C=O	Z8-5
-CH ₂ -	C=O	Z2-20	-CH ₂ -	C=O	Z8-6
-CH ₂ -	C=O	Z2-21	-CH ₂ -	C=O	Z8-7
-CH ₂ -	C=O	Z2-22	-CH ₂ -	C=O	Z8-8
-CH ₂ -	C=O	Z2-39	-CH ₂ -	C=O	Z8-9
-CH ₂ -	C=O	Z2-40	-CH ₂ -	C=O	Z8-10
-CH ₂ -	C=O	Z2-41	-CH ₂ -	C=O	Z8-11
-CH ₂ -	C=O	Z3-1	-CH ₂ -	SO ₂	Z2-1
-CH ₂ -	C=O	Z3-2	-CH ₂ -	SO ₂	Z2-2
-CH ₂ -	C=O	Z3-3	-CH ₂ -	SO ₂	Z2-3
-CH ₂ -	C=O	Z3-4	-CH ₂ -	SO ₂	Z2-4
-CH ₂ -	C=O	Z3-6	-CH ₂ -	SO ₂	Z2-5
-CH ₂ -	C=O	Z3-7	-CH ₂ -	SO ₂	Z2-6
-CH ₂ -	C=O	Z3-8	-CH ₂ -	SO ₂	Z2-7

第 2 表の 2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-8	-CH ₂ -	SO ₂	Z3-9
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-9	-CH ₂ -	SO ₂	Z4-1
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-10	-CH ₂ -	SO ₂	Z4-2
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-11	-CH ₂ -	SO ₂	Z4-3
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-12	-CH ₂ -	SO ₂	Z4-4
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-13	-CH ₂ -	SO ₂	Z4-5
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-14	-CH ₂ -	SO ₂	Z6-1
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-15	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-1
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-16	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-2
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-17	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-3
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-18	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-4
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-19	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-5
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-20	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-6
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-21	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-7
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-22	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-8
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-39	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-9
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-40	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-10
-CH ₂ -	SO ₂	Z2-41	-CH ₂ -	SO ₂	Z8-11
-CH ₂ -	SO ₂	Z3-1	-CH ₂ -	NH	Z2-1
-CH ₂ -	SO ₂	Z3-2	-CH ₂ -	NH	Z2-2
-CH ₂ -	SO ₂	Z3-3	-CH ₂ -	NH	Z2-3
-CH ₂ -	SO ₂	Z3-4	-CH ₂ -	NH	Z2-4
-CH ₂ -	SO ₂	Z3-6	-CH ₂ -	NH	Z2-5
-CH ₂ -	SO ₂	Z3-7	-CH ₂ -	NH	Z2-6
-CH ₂ -	SO ₂	Z3-8	-CH ₂ -	NH	Z2-7

第 2 表の 2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	NH	Z2-8	-CH ₂ -	NH	Z3-9
-CH ₂ -	NH	Z2-9	-CH ₂ -	NH	Z4-1
-CH ₂ -	NH	Z2-10	-CH ₂ -	NH	Z4-2
-CH ₂ -	NH	Z2-11	-CH ₂ -	NH	Z4-3
-CH ₂ -	NH	Z2-12	-CH ₂ -	NH	Z4-4
-CH ₂ -	NH	Z2-13	-CH ₂ -	NH	Z4-5
-CH ₂ -	NH	Z2-14	-CH ₂ -	NH	Z6-1
-CH ₂ -	NH	Z2-15	-CH ₂ -	NH	Z8-1
-CH ₂ -	NH	Z2-16	-CH ₂ -	NH	Z8-2
-CH ₂ -	NH	Z2-17	-CH ₂ -	NH	Z8-3
-CH ₂ -	NH	Z2-18	-CH ₂ -	NH	Z8-4
-CH ₂ -	NH	Z2-19	-CH ₂ -	NH	Z8-5
-CH ₂ -	NH	Z2-20	-CH ₂ -	NH	Z8-6
-CH ₂ -	NH	Z2-21	-CH ₂ -	NH	Z8-7
-CH ₂ -	NH	Z2-22	-CH ₂ -	NH	Z8-8
-CH ₂ -	NH	Z2-39	-CH ₂ -	NH	Z8-9
-CH ₂ -	NH	Z2-40	-CH ₂ -	NH	Z8-10
-CH ₂ -	NH	Z2-41	-CH ₂ -	NH	Z8-11
-CH ₂ -	NH	Z3-1	-CH ₂ -	NMe	Z2-1
-CH ₂ -	NH	Z3-2	-CH ₂ -	NMe	Z2-2
-CH ₂ -	NH	Z3-3	-CH ₂ -	NMe	Z2-3
-CH ₂ -	NH	Z3-4	-CH ₂ -	NMe	Z2-4
-CH ₂ -	NH	Z3-6	-CH ₂ -	NMe	Z2-5
-CH ₂ -	NH	Z3-7	-CH ₂ -	NMe	Z2-6
-CH ₂ -	NH	Z3-8	-CH ₂ -	NMe	Z2-7

第2表の2 (つづき)

B	Y	Z	B	Y	Z
-CH ₂ -	NMe	Z2-8	-CH ₂ -	NMe	Z3-9
-CH ₂ -	NMe	Z2-9	-CH ₂ -	NMe	Z4-1
-CH ₂ -	NMe	Z2-10	-CH ₂ -	NMe	Z4-2
-CH ₂ -	NMe	Z2-11	-CH ₂ -	NMe	Z4-3
-CH ₂ -	NMe	Z2-12	-CH ₂ -	NMe	Z4-4
-CH ₂ -	NMe	Z2-13	-CH ₂ -	NMe	Z4-5
-CH ₂ -	NMe	Z2-14	-CH ₂ -	NMe	Z6-1
-CH ₂ -	NMe	Z2-15	-CH ₂ -	NMe	Z8-1
-CH ₂ -	NMe	Z2-16	-CH ₂ -	NMe	Z8-2
-CH ₂ -	NMe	Z2-17	-CH ₂ -	NMe	Z8-3
-CH ₂ -	NMe	Z2-18	-CH ₂ -	NMe	Z8-4
-CH ₂ -	NMe	Z2-19	-CH ₂ -	NMe	Z8-5
-CH ₂ -	NMe	Z2-20	-CH ₂ -	NMe	Z8-6
-CH ₂ -	NMe	Z2-21	-CH ₂ -	NMe	Z8-7
-CH ₂ -	NMe	Z2-22	-CH ₂ -	NMe	Z8-8
-CH ₂ -	NMe	Z2-39	-CH ₂ -	NMe	Z8-9
-CH ₂ -	NMe	Z2-40	-CH ₂ -	NMe	Z8-10
-CH ₂ -	NMe	Z2-41	-CH ₂ -	NMe	Z8-11
-CH ₂ -	NMe	Z3-1	CH=CH-CH=CH	—	Z2-1
-CH ₂ -	NMe	Z3-2	CH=CH-CH=CH	—	Z2-2
-CH ₂ -	NMe	Z3-3	CH=CH-CH=CH	—	Z2-3
-CH ₂ -	NMe	Z3-4	CH=CH-CH=CH	—	Z2-4
-CH ₂ -	NMe	Z3-6	CH=CH-CH=CH	—	Z2-5
-CH ₂ -	NMe	Z3-7	CH=CH-CH=CH	—	Z2-6
-CH ₂ -	NMe	Z3-8	CH=CH-CH=CH	—	Z2-7

第2表の2 (つづき)

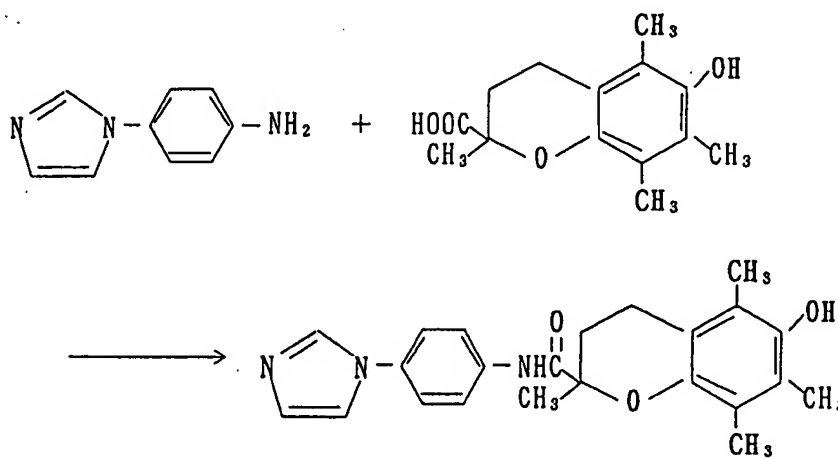
B	Y	Z	B	Y	Z
CH=CH-CH=CH	—	Z2-8	CH=CH-CH=CH	—	Z3-9
CH=CH-CH=CH	—	Z2-9	CH=CH-CH=CH	—	Z3-10
CH=CH-CH=CH	—	Z2-10	CH=CH-CH=CH	—	Z4-1
CH=CH-CH=CH	—	Z2-11	CH=CH-CH=CH	—	Z4-2
CH=CH-CH=CH	—	Z2-12	CH=CH-CH=CH	—	Z4-3
CH=CH-CH=CH	—	Z2-13	CH=CH-CH=CH	—	Z4-4
CH=CH-CH=CH	—	Z2-14	CH=CH-CH=CH	—	Z4-5
CH=CH-CH=CH	—	Z2-15	CH=CH-CH=CH	—	Z8-1
CH=CH-CH=CH	—	Z2-16	CH=CH-CH=CH	—	Z8-2
CH=CH-CH=CH	—	Z2-17	CH=CH-CH=CH	—	Z8-3
CH=CH-CH=CH	—	Z2-18	CH=CH-CH=CH	—	Z8-4
CH=CH-CH=CH	—	Z2-19	CH=CH-CH=CH	—	Z8-5
CH=CH-CH=CH	—	Z2-20	CH=CH-CH=CH	—	Z8-6
CH=CH-CH=CH	—	Z2-21	CH=CH-CH=CH	—	Z8-7
CH=CH-CH=CH	—	Z2-22	CH=CH-CH=CH	—	Z8-8
CH=CH-CH=CH	—	Z2-39	CH=CH-CH=CH	—	Z8-9
CH=CH-CH=CH	—	Z2-40	CH=CH-CH=CH	—	Z8-10
CH=CH-CH=CH	—	Z2-41	CH=CH-CH=CH	—	Z8-11
CH=CH-CH=CH	—	Z3-1	CH=CH-CH=CH	—	Z8-11
CH=CH-CH=CH	—	Z3-2	CH=CH-CH=CH	—	Z8-11
CH=CH-CH=CH	—	Z3-3	CH=CH-CH=CH	—	Z8-11
CH=CH-CH=CH	—	Z3-4	CH=CH-CH=CH	—	Z8-11
CH=CH-CH=CH	—	Z3-6	CH=CH-CH=CH	—	Z22-1
CH=CH-CH=CH	—	Z3-7	CH=CH-CH=CH	—	Z22-2
CH=CH-CH=CH	—	Z3-8	CH=CH-CH=CH	—	Z23-1

発明の実施のための最良の形態：

次に、実施例、参考例により、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

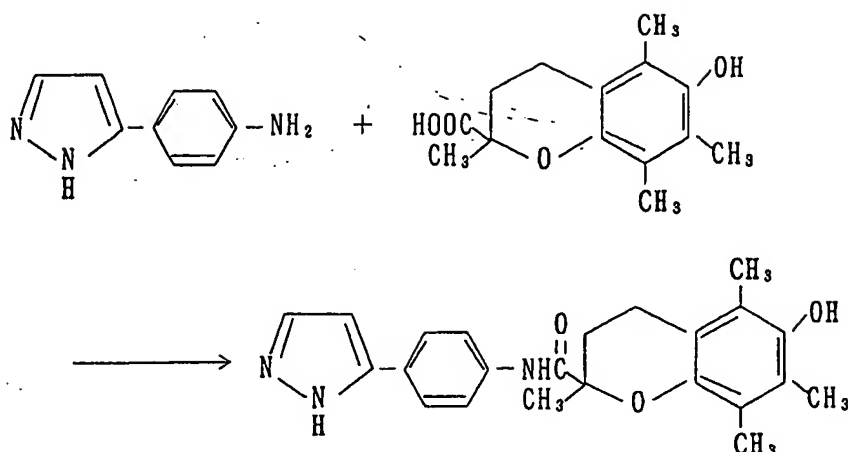
(±) - (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル) - N - [4-(イミダゾール1-イル)フェニル] カルボキサミド (化合物番号 3-1) の製造



(±) - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸 4.0 g、1-(4-アミノフェニル)イミダゾール 2.82 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 3.4 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.72 g、及びトリエチルアミン 2.5 ml を DMF 30 ml に加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、得られた結晶をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム-エーテルから結晶化させて、目的物 3.85 g を得た。mp. 229-231°C

実施例 2

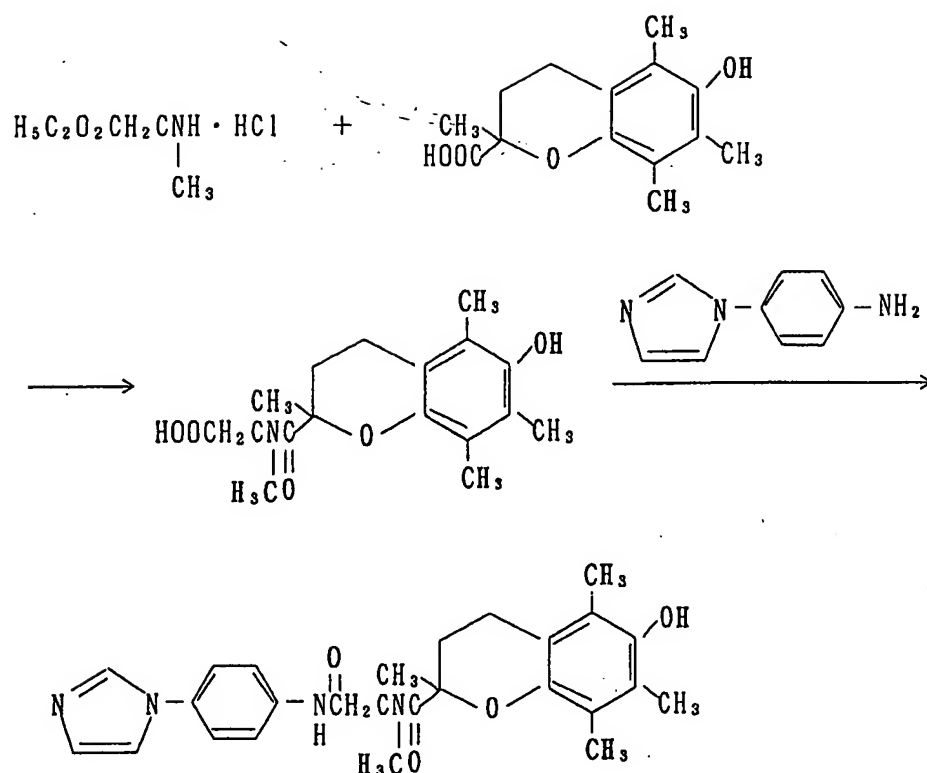
(±) - (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル) - N - [4-(ピラゾール-5-イル)フェニル] カルボキサミド (化合物番号 3-25) の製造



(±)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸 1.0 g、5-(4-アミノフェニル)ピラゾール 0.70 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.85 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.68 g、及びトリエチルアミン 0.63 ml を DMF 8 ml に加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 10 ml とエタノール 10 ml を加え、1 時間還流した。冷却後、1N-塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製して、目的物 0.53 g を得た。mp. 215-218℃

実施例 3

(±)-2-[(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル) -N-メチルカルボニルアミノ] -N-[4-(イミダゾール-1-イル) フェニル] アセタミド（化合物番号 3-7）の製造



(±)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸 2.0 g、ザルコシンエチルエステル塩酸塩 1.36 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.70 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.36 g 及びトリエチルアミン 2.5 ml を DMF 15 ml に加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、得られた結晶をクロロホルム-メタノールで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製した後、得られた中間体を 1N-水酸化ナトリウム水溶液 15 ml とエタノール 15 ml 溶液に加え、全容を 1 時間還流した。冷却後、塩酸で pH 1 として、クロロホルム-メタノールで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去して粗生成物を 2.51 g 得た。

得られたこの粗生成物、1-(4-アミノフェニル)イミダゾール 1.41 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.

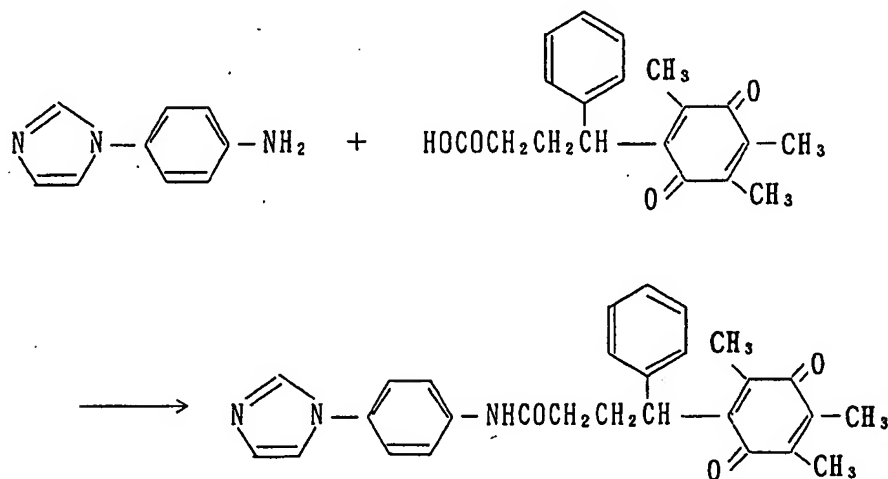
7.1 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.36 g 及びトリエチルアミン 1.26 ml を DMF 16 ml に加え、混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、得られた結晶をクロロホルム-メタノールで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製し、目的物を 1.02 g 得た。（アモルファス）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) :

1.7(s, 3H), 1.75(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.2(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.5-2.9(m, 3H), 3.45(s, 3H), 3.75(d, 1H), 4.4(d, 1H), 7.1(s, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.7-7.8(m, 3H)

実施例 4

N-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-フェニル-4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)酪酸アミド（化合物 3-27）の製造



1-(4-アミノフェニル)イミダゾール 0.71 g, 4-フェニル-4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)酪酸 1.25 g, 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.85 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.68 g を DMF 8 ml に溶解し、

トリエチルアミン 0.7 ml を加え室温で 1 夜撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出物をろ取した。得られた粗生成物をクロロホルム-メタノールに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製して、目的物 0.82 g（アモルファス）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) :

1.9(s, 6H), 2.05(s, 3H), 2.4-2.8(m, 4H), 4.4(t, 1H), 7.1(s, 1H)

7.2-7.3(m, 9H), 7.65(d, 2H), 7.8(s, 1H), 8.25(s, 1H)

実施例 4 と同様にして、N-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-7-フェニル-4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イル)ヘプタン酸アミド（化合物 3-28）を製造した。

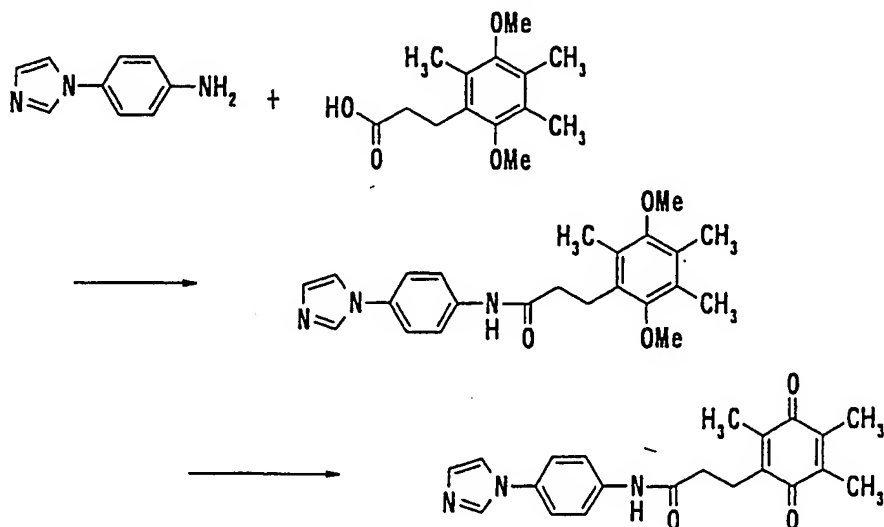
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) :

1.2-1.8(m, 6H), 1.95(s, 3H), 2.0(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.1-2.4(m, 4H),

4.3(t, 1H), 7.72-7.4(m, 9H), 7.65(d, 2H), 7.75(s, 1H), 7.8(s, 1H)

実施例 5

N-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イル)プロピオン酸アミド（化合物 3-30）の製造

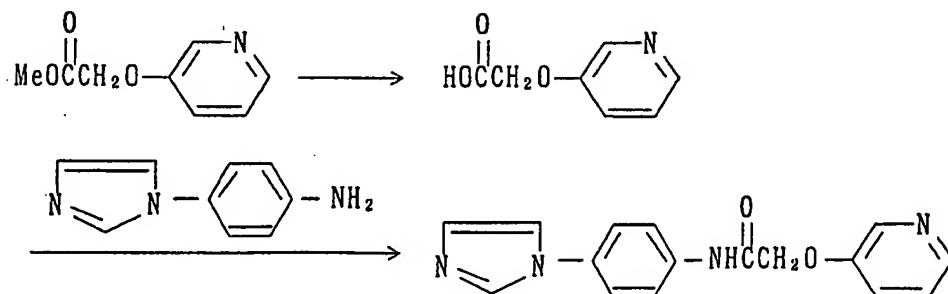


2, 5-ジメトキシ-3, 4, 6-トリメチルフェニルプロピオン酸 1. 91 g、1-(4-アミノフェニル)イミダゾール 1. 35 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1. 63 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1. 30 g、及びトリエチルアミン 1. 3 ml を DMF 30 ml に加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、得られた結晶をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム-エーテルから結晶化させて、N-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(1, 4-ジメトキシ-3, 5, 6-トリメチルフェニル)プロピオン酸アミド 2. 89 g を得た。

得られた N-[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(1, 4-ジメトキシ-3, 5, 6-トリメチルフェニル)プロピオン酸アミド 1. 01 g とピリジン-2, 6-ジカルボン酸 1. 30 g をアセトニトリル 18 ml、水 4 ml に懸濁し、0℃まで冷却した。攪拌しながら硝酸セリウムアンモニウム 4. 24 g の水 5 ml-アセトニトリル 5 ml 溶液を滴下し 30 分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、メタノール-クロロホルム溶液に溶解した。溶液を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール = 20/1）で精製して目的物を 0. 89 g 得た。 mp. 145-150℃

実施例 6

[4-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-N-(3-ピリジルオキシ)酢酸アミド（化合物番号 4-85）の製造



3-ヒドロキシピリジン 5 g を DMF 50 ml 中に溶解し、氷冷下で 2.1 g の水素化ナトリウムを少量ずつ加えた。すべて加えた後、反応液を室温に自然に戻し、さらに 30 分間攪拌した。その後、再び、氷冷し、プロモ酢酸メチル 8.1 g を少量ずつ加え、添加終了後、室温で 15 時間攪拌した。反応液を氷冷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：3）で精製して、メチル 2-（3-ピリジルオキシ）アセテートを 1.7 g 得た。

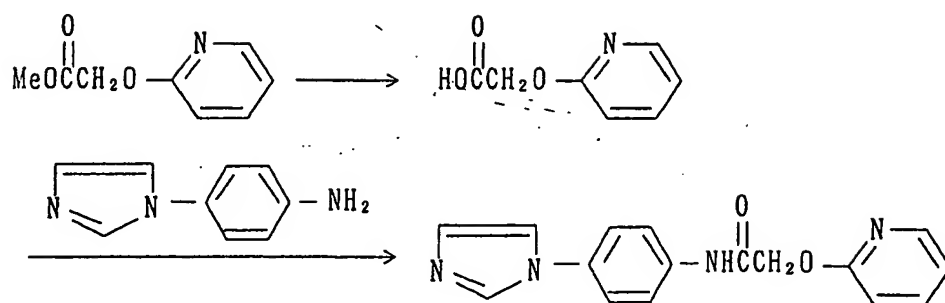
上記で得られたメチル 2-（3-ピリジルオキシ）アセテート 1.7 g をにメタノール 10 ml 及び 2.5 mol/l の水酸化ナトリウム水溶液 10 ml 中に加え、60℃で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1.0 mol/l の塩酸を加えて pH を 3 とした。析出した白色結晶を濾取し、得られた結晶を水で洗浄し、風乾することにより、2-（3-ピリジルオキシ）酢酸 0.6 g を得た。

次に、4-イミダゾリルフェニルアミン 0.6 g、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 0.72 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.58 g 及び 2-（3-ピリジルオキシ）酢酸 0.6 g を DMF 10 ml 中に加え、さらにトリエチルアミン 0.6 g を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応液を水にあけ、析出結晶を濾取し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄後、風乾し、目的化合物である〔4-（イミダゾール-1-イル）フェニル〕-N-（3-ピリジルオキシ）酢酸アミドを 0.14 g 得た。

mp. 174℃

実施例 7

〔4-（イミダゾール-1-イル）フェニル〕-N-（2-ピリジルオキシ）酢酸アミド（化合物番号 4-83）の製造

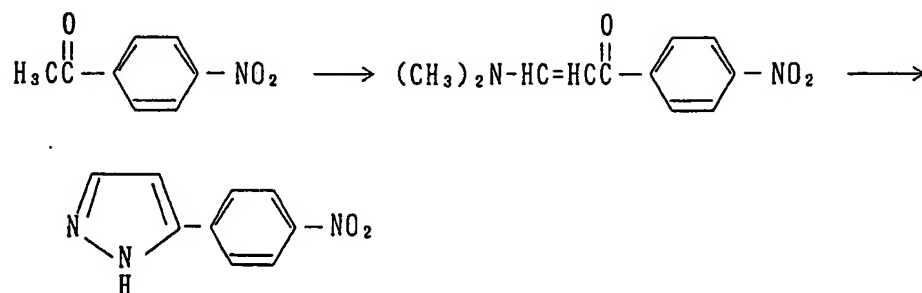


2-ヒドロキシピリジン 5 g 及び酸化銀 (I) 2.4 g を DMF 150 ml 中に
 加え、攪拌下にプロモ酢酸メチル 20 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液
 をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、有
 機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減
 圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム
 ～クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製して、メチル 2-（2-ピリ
 ジルオキシ）アセテートを 1 g 得た。

次いで、このものを実施例 1 と同様の方法により加水分解し、2-（2-ピリ
 ジルオキシ）酢酸を 0.6 g 得た。さらに、得られた 2-（2-ピリジルオキシ）
 酢酸を実施例 1 と同様にして、1-（4-アミノフェニル）イミダゾールと脱
 水縮合させることにより、〔4-（イミダゾール-1-イル）フェニル〕-N-
 （2-ピリジルオキシ）酢酸アミドを 0.1 g 得た。mp. 110℃

参考例 1

5-（4-ニトロフェニル）ピラゾールの製造

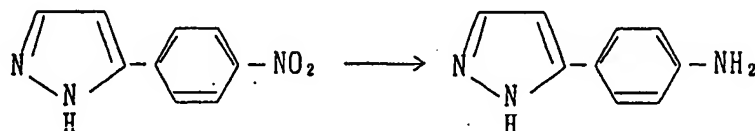


4-ニトロアセトフェノン 15 g と N, N-ジメチルホルムアミドジメチルア

セタール 5.4 g の混合物を 1 時間還流した。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取（得量：13.5 g）した。得られた結晶をエタノール 150 ml に溶解し、ヒドラジン水和物 4.62 g と p-トルエンスルホン酸水和物 0.15 g を加えて、さらに 1 時間還流した。溶媒を減圧留去し、エーテルを加えて、結晶化させることにより、目的物 10.1 g を得た。

参考例 2

5 - (4 - アミノフェニル) ピラゾールの製造

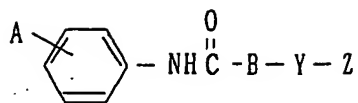


5 - (4 - ニトロフェニル) ピラゾール 10.1 g をエタノール 100 ml に溶解し、ここへ塩化第一スズ水和物 35.7 g を添加して、さらに攪拌しながら、濃塩酸 25.5 ml を滴下した。滴下終了後、反応混合物を 3 時間還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、希水酸化ナトリウム水溶液を加え、強アルカリ性とし、クロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、目的物を 8.1 g 得た。

上記実施例記載の化合物を含め、本発明化合物の実施例を第 3 表～第 4 表に示す。

なお、以下の表中の記号、略号は前記と同じ意味を表す。

第 3 表



化合物 番 号	A*	B	Y	Z	物理恒数 [] 融点℃
3- 1	4-a1	—	—	h ₁	[229-231]
3- 2	4-a1	—	—	h ₂	[219-222]
3- 3	4-a1	—	—	h ₃	[220-222]
3- 4	4-a1	CH ₂	—	h ₁	[126-129]
3- 5	4-a1	CH ₂ CH ₂	—	h ₁	[112-114]
3- 6	4-a1	CH(Me)CH ₂	—	h ₁	[137-142]
3- 7	4-a1	CH ₂	N(Me)C(=O)	h ₁	amorphous&NMR1
3- 8	4-a1	(CH ₂) ₅	NHC(=O)	h ₁	[194-196]
3- 9	4-a1	—	—	h ₄	[232-233]
3- 10	4-a1	CH ₂ CH ₂	—	h ₄	[110-113]
3- 11	4-a1	CH ₂ CH ₂	—	h ₆	[104-107]
3- 12	4-a1	(CH ₂) ₄	—	h ₄	[211-214]
3- 13	4-a1	—	—	h ₉	[192-193]
3- 14	4-a1	—	—	h ₈	[204-206]
3- 15	4-a1	CH=CH	—	h ₄	[143-148]
3- 16	4-a1	CH=CH-CH=CH	—	h ₄	[245-248]
3- 17	4-a1	(CH ₂) ₄	—	h ₁	[211-214]
3- 18	4-a1	—	—	h ₁₂	[184-187]
3- 19	4-a2	—	—	h ₉	[203-206]
3- 20	4-a1	—	—	h ₇	amorphous&NMR2

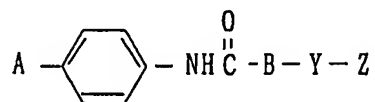
フェニル基への置換位置を合わせて示した。

& は、NMRデータが第5表に記載されていることを示す。

第 3 表 (つづき)

化合物 番 号	A*	B	Y	Z	物理恒数 [] 融点℃
3- 21	3-a1	—	—	h ₁	[207-210]
3- 22	2-a1	—	—	h ₁	[191-196]
3- 23	4-a3	—	—	h ₁	[203-206]
3- 24	4-a5	—	—	h ₁	[166-167]
3- 25	4-a2	—	—	h ₁	[215-218]
3- 26	4-a2	CH ₂ CH ₂	—	h ₆	[195-196]
3- 27	4-a1	(CH ₂) ₂ CH(Ph)	—	h _{1,4}	amorphous&NMR3
3- 28	4-a1	(CH ₂) ₅ CH(Ph)	—	h _{1,4}	amorphous&NMR4
3- 29	4-a1	(CH ₂) ₄	—	h _{1,4}	[140-143]
3- 30	4-a1	CH ₂ CH ₂	—	h _{1,4}	[145-150]

第 4 表



化合物 番 号	A	B	Y	Z	物理恒数 [] 融点℃
4- 1	a1	—	—	Z5-1	[236-238]
4- 2	a1	—	—	Z2-1	[260-261]
4- 3	a1	—	—	Z1-2	[186]
4- 4	a1	—	—	Z2-2	230 °C dec.
4- 5	a1	—	—	Z2-3	260 °C dec.
4- 6	a1	—	—	Z2-4	[240-242]
4- 7	a1	—	—	Z2-5	[284]
4- 8	a1	—	—	Z2-7	280 °C dec.
4- 9	a1	—	—	Z2-9	270 °C dec.

第 4 表 (つづき)

化合物 番 号	A	B	Y	Z	物理恒数 [] 融点℃
4- 10	a2	—	—	Z2-1	[285-287]
4- 11	a1	—	—	Z13-1	[162-164]
4- 12	a1	—	—	Z13-4	[197-198]
4- 13	a1	—	—	Z19-2	240 °Cdec.
4- 14	a1	—	—	Z19-3	[171]
4- 15	a1	—	—	Z19-5	240 °Cdec.
4- 16	a1	—	—	Z19-6	[225-227]
4- 17	a1	—	—	Z11-1	[193-195]
4- 18	a1	—	—	Z11-2	[156-158]
4- 19	a1	—	—	Z20-1	[245-247]
4- 20	a2	—	—	Z11-1	[158-160]
4- 21	a1	—	—	Z18-1	[191]
4- 22	a1	—	—	Z9-1	[164]
4- 23	a1	—	—	Z4-1	310 °Cdec.
4- 24	a1	—	—	Z3-1	[176-177]
4- 25	a1	—	—	Z3-2	[255]
4- 26	a1	—	—	Z3-3	[225-226]
4- 27	a1	—	—	Z3-4	250 °Cdec.
4- 28	a1	—	—	Z3-5	280 °Cdec.
4- 29	a2	—	—	Z3-3	[229-231]
4- 30	a1	—	—	Z1-6	150 °Cdec.
4- 31	a1	—	—	Z2-31	[215-216]
4- 32	a1	—	—	Z12-1	[231]
4- 33	a1	—	—	Z6-1	[236]

第 表 (つづき)

化合物 番 号	A	B.	Y	Z	物理恒数 [] 熔点 °C
4- 34	a1	—	—	Z21-1	[265]
4- 35	a1	—	—	Z21-2	[229]
4- 36	a1	—	—	Z14-1	[269]
4- 37	a1	—	—	Z10-1	[241]
4- 38	a1	—	—	Z1-3	[210-212]
4- 39	a1	—	—	Z1-5	[163]
4- 40	a2	—	—	Z2-31	[163]
4- 41	a1	—	—	Z8-1	[235]
4- 42	a1	—	—	Z8-2	[218-220]
4- 43	a1	—	—	Z8-4	[201-203]
4- 44	a1	—	—	Z8-6	[300 up]
4- 45	a1	—	—	Z8-1	[242-244]
4- 46	a1	—	—	Z7-1	260 °Cdec.
4- 47	a1	—	—	Z15-6	[257-260]
4- 48	a1	—	—	Z1-8	[178-179]
4- 59	a1	—	—	Z1-9	[195]
4- 50	a1	—	—	Z1-11	[153]
4- 51	a2	—	—	Z1-8	[229]
4- 52	a3	—	—	Z1-8	250 °Cdec.
4- 53	a1	—	—	Z1-10	260 °Cdec.
4- 54	a1	—	—	Z3-10	194 °Cdec.
4- 55	a1	—	—	Z8-7	[218-219]
4- 56	a1	—	—	Z16-2	[280]
4- 57	a1	—	—	Z11-3	[218-219]

第 4 表 (つづき)

化合物 番 号	A	B	Y	Z	物理恒数 [] 熔点℃
4- 58	al	—	—	Z2-12	amorphous&NMR5
4- 59	al	—	—	Z1-12	156 °Cdec.
4- 60	al	—	—	Z2-21	270 °Cdec.
4- 61	al	—	—	Z2-22	[300 up]
4- 62	al	—	—	Z2-37	[192]
4- 63	al	—	—	Z2-38	[201]
4- 64	al	—	—	Z2-39	[208-210]
4- 65	al	—	—	Z3-40	[220]
4- 66	al	—	—	Z8-9	296 °Cdec.
4- 67	al	—	—	Z8-10	[189-190]
4- 68	al	—	—	Z8-11	[235-237]
4- 69	al	—	—	Z9-2	[249-250]
4- 70	al	—	—	Z29-1	[170-171]
4- 71	al	—	—	Z30-1	220 °Cdec.
4- 72	al	CH ₂	—	Z25-1	[182]
4- 73	al	CH ₂	0	Z8-8	[218-220]
4- 74	al	CH ₂	—	Z2-11	[222]
4- 75	al	(CH ₂) ₃	—	Z2-11	[164]
4- 76	al	CH ₂	0	Z14-1	[240-242]
4- 77	al	CH ₂	—	Z22-1	[175-177]
4- 78	al	CH ₂	—	Z22-2	[190]
4- 79	al	CH ₂	0	Z10-1	260 °Cdec.
4- 80	al	CH ₂	0	Z18-1	[184-185]
4- 81	al	CH ₂	0	Z5-2	[198-200]

第 4 表 (つづき)

化合物 番 号	A	B	Y	Z	物理恒数 [] 融点℃
4- 82	a1	CH ₂	0	Z4-2	[225]
4- 83	a1	CH ₂	0	Z3-1	[110]
4- 84	a1	CH ₂	S	Z3-1	[143]
4- 85	a1	CH ₂	0	Z3-3	[174]
4- 86	a1	CH ₂	0	Z6-1	[143]
4- 87	a1	CH ₂	S	Z6-1	210 °C _{dec.}
4- 88	a1	CH ₂	0	Z16-1	[258-260]
4- 89	a1	CH ₂	0	Z15-1	[183-185]
4- 90	a1	(CH ₂) ₂	—	Z3-3	[178]
4- 91	a2	CH ₂	—	Z23-1	[220-221]
4- 92	a3	CH ₂	—	Z24-1	[192-194]
4- 93	a1	(CH ₂) ₂	C=O	Z26-1	[180]
4- 94	a1	CH ₂	—	Z28-1	[100-105]
4- 95	a1	CH ₂	—	Z27-1	[183]
4- 96	a1	CH ₂	0	Z8-1	[175]
4- 97	a1	(CH ₂) ₂	—	Z15-4	[247-249]
4- 98	a1	-CH=CH-	—	Z1-82	[190]
4- 99	a1	(CH ₂) ₃	—	Z33-1	300 °C _{up}
4- 100	a1	(CH ₂) ₂	—	Z2-41	[188-190]
4- 101	a1	CH ₂	0	Z4-3	[134]
4- 102	a1	CH ₂	0	Z4-4	[115]
4- 103	a1	CH ₂	0	Z4-5	[215]
4- 104	a1	(CH ₂) ₂	0	Z11-3	[83 - 84]
4- 105	a1	(CH ₂) ₄	—	Z35-1	[83 - 85]
4- 106	a1	CH ₂	0	Z8-3	[200-202]

第 5 表

NMRデータ

化合物番号	^1H -NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
NMR1 3-7	1.7(s, 3H), 1.75(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.2(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.5-2.9(m, 3H), 3.45(s, 3H), 3.75(d, 1H), 4.4(d, 1H), 7.1(s, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.7-7.8(m, 3H)
NMR2 3-20	1.6(s, 3H), 2.0(m, 4H), 2.1(s, 3H), 2.3(s, 3H), 2.35(m, 4H), 2.7(m, 2H), 7.2(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.3(d, 2H), 7.6(d, 2H), 7.8(s, 1H), 7.8(s, 1H), 8.4(br, 1H)
NMR3 3-27	1.9(s, 6H), 2.05(s, 3H), 2.4-2.8(m, 4H), 4.4(t, 1H), 7.1(s, 1H) 7.2-7.3(m, 9H), 7.65(d, 2H), 7.8(s, 1H), 8.25(s, 1H)
NMR4 3-28	1.2-1.8(m, 6H), 1.95(s, 3H), 2.0(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.1-2.4(m, 4H), 4.3(t, 1H), 7.7.2-7.4(m, 9H), 7.65(d, 2H), 7.75(s, 1H), 7.8(s, 1H)
NMR5 4-58	3.85(s, 3H), 7.20(s, 1H), 7.25-7.40(m, 6H), 7.75-7.85(m, 4H), 8.15(m, 1H), 8.45(br s, 1H)

次に、本発明化合物を含有する製剤の製造例を挙げる。

実施例 4 経口剤（有効成分 10 mg 錠）

化合物番号 1-1 の化合物	10 mg
乳糖	81.4 mg
コンスターチ	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg

合計	120 mg
----	--------

上記のような組成となるように、化合物番号 1-1（第 1 表）の化合物の 50 g、乳糖 407 g 及びコンスターチ 100 g を、流動造粒コーティング装置（大川原製作所（株）製）を使用して、均一に混合した。これに、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200 g を噴霧して造粒した。乾燥後、20 メッシュの篩を通し、これに、カルボキシメチルセルロースカルシウム 20 g、ステアリン酸マグネシウム 3 g を加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所（株）製）で 7 mm × 8.4 R の臼杵を使用して、一錠当たり 120 mg の錠剤を得た。

産業上の利用可能性：

次に、本発明化合物が優れた薬理活性を有することを、各種試験例により示す。

薬理試験例 1 コレステロール負荷ハムスターの血清脂質に及ぼす影響

1% コレステロール及び 10% やし油含有粉末飼料をシリアンハムスター（Std: Syrian、雄、4 週齢）に 3 週間自由摂取させた。

次に、0.1% 塩酸溶液あるいは 1% ポリエチレン硬化ヒマシ油（N I K K O L H C O - 6 0）溶液に各試験化合物を溶解あるいは懸濁し、最終週に 1 日 1 回 5 日間経口投与した。対照群に対しては、上記溶媒を経口投与した。次に、最終投与 2～4 時間後にペントバルビタール麻酔下腹部大静脈より採血し、血清を分離した。次いで、血清総コレステロール値及び血清トリグリセライド値を測定キットを用い、自動生化学測定装置で測定し、各群の測定値から下式に従い血清

脂質低下率を算出した。

血清脂質低下率（％）＝

$$\frac{\text{対照群の血清脂質量} - \text{試験化合物投与群の血清脂質量}}{\text{対照群の血清脂質量}} \times 100$$

その結果を第 6 表に示す。

第 6 表

化合物 番 号	投与量 (mg/kg)	対照群に対する血清脂質低下率（％） 3 例の平均	
		総コレステロール	トリグリセライド
3 - 1	25	40	62
3 - 4	25	37	80
3 - 9	25	38	49
3 -10	25	36	51
3 -11	25	42	55
3 -14	25	22	31
3 -15	25	26	30
3 -20	25	31	41
3 -28	25	29	23
4- 2	12.5	32	45
4- 3	25	75	91
4- 4	12.5	23	32
4- 6	12.5	41	71
4- 7	25	27	31
4- 8	25	37	73
4- 9	25	44	61
4- 11	25	43	47
4- 12	25	27	41
4- 14	25	66	42

第 6 表 (つづき)

化合物 番 号	投与量 (mg/kg)	対照群に対する血清脂質低下率 (%) 3 例の平均	
		総コレステロール	トリグリセライド
4- 15	12.5	37	73
4- 16	25	34	34
4- 17	12.5	35	53
4- 19	25	19	50
4- 21	25	51	57
4- 22	25	48	61
4- 24	12.5	30	25
4- 25	12.5	25	52
4- 26	6.25	22	48
4- 27	25	40	46
4- 28	12.5	24	34
4- 31	25	46	59
4- 32	25	58	68
4- 33	12.5	35	44
4- 34	25	37	39
4- 37	12.5	26	25
4- 38	12.5	32	31
4- 39	25	25	45
4- 41	25	50	67
4- 44	25	21	31
4- 46	25	52	45
4- 58	25	76	85
4- 62	25	42	59
4- 63	25	26	29

第 6 表 (つづき)

化合物 番 号	投与量 (mg/kg)	対照群に対する血清脂質低下率 (%) 3 例の平均	
		総コレステロール	トリグリセライド
4- 66	25	55	66
4- 70	25	34	48
4- 71	25	45	62
4- 72	25	37	53
4- 73	25	34	50
4- 79	12.5	29	45
4- 80	25	40	52
4- 81	12.5	22	43
4- 85	25	39	44
4- 87	25	34	37
4- 88	25	39	53
4- 89	25	45	42
4- 90	25	22	36
4- 91	25	37	48
4- 92	25	29	34
4- 96	25	36	50
4- 97	12.5	26	33
4- 100	25	26	33
4- 101	25	41	38
4- 103	25	35	46
4- 104	25	25	38
対照 *	50	30	38

* : 対照として、F e n o f i b r a t e を用いた。

薬理試験例 2 *i n v i t r o*での抗過酸化脂質作用

Malvyらの方法 (Malvy, C., et al., Biochemical and Biophysical Research Communications., 95, 734-737 (1980)) に準じて、ラット肝ミクロソームでの過酸化脂質活性を測定した。即ち、ラット肝ミクロソームに $500 \mu\text{M}$ システイン及び $5 \mu\text{M}$ 硫酸第一鉄を加えて加温し、過酸化脂質の分解で生じたマロンアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。本発明化合物の 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) を求めた。結果を第 7 表に示す。

第 7 表

化合物 番 号	抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度 (IC_{50} , μM)
3- 1	2.7
3- 4	2.3
3- 5	1.3
3- 8	3.8
3- 9	1.9
3- 10	2.1
3- 11	2.3
3- 12	2.5
3- 13	2.8
3- 14	2.6
3- 15	0.92
3- 16	2.1
3- 19	0.42
3- 20	2.7
3- 25	0.49
3- 26	0.25

第 7 表(つづき)

化合物 番 号	抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度 (IC ₅₀ , μM)
3- 28	3.3
3- 29	2.7
BHT*	2.2

* : BHT 2,6-t-dibutyl-p-cresol

薬理試験例 3 in vivoでの抗過酸化脂質作用

四塩化炭素投与ラットにおける、肝過酸化脂質生成量及び肝障害に対する本発明化合物の効果を検討した。

即ち、SD系雄性ラット(6週齢)、一群5匹を用い、オリーブ油と等量混合液の四塩化炭素を1ml/kgまたは2ml/kg(四塩化炭素として0.5ml/kgまたは1ml/kg)の割合で経口投与した。四塩化炭素投与24時間後に、肝臓を摘出し、Uchiyamaらの方法(Uchiyama, M., et al., Analytical biochemistry., 86, 271-278 (1978年))に準じて、チオバルビツール酸法で肝過酸化脂質生成量を測定した。また、四塩化炭素による肝障害の指標として血清の酵素活性(GOT, GPT)を測定した。

次に、0.1%塩酸溶液あるいはオリーブ油に各試験化合物を溶解あるいは懸濁し、四塩化炭素投与1時間前、3時間後及び6時間後の3回経口投与した。正常ラット群及び対照群には、上記溶媒を経口投与した。各群の測定値から下式に従い、過酸化脂質生成抑制率及び肝障害抑制率を算出した。

過酸化脂質生成抑制率(%) =

$$\left(1 - \frac{(\text{試験化合物群} - \text{正常ラット群}) \text{の過酸化脂質生成量}}{(\text{対照群} - \text{正常ラット群}) \text{の過酸化脂質生成量}}\right) \times 100$$

肝障害抑制率(%) =

$$\left(1 - \frac{(\text{試験化合物群} - \text{正常ラット群}) \text{ の GOT 量又は GPT 量}}{(\text{対照群} - \text{正常ラット群}) \text{ の GOT 量又は GPT 量}}\right) \times 100$$

その結果を第8表に示す。

第 8 表

化合物 番 号	投与量 (mg/kg)	抗過酸化脂質作用		肝障害抑制作用			
		過酸化脂質量 (A _{535nm} /g肝臓)	抑制率 (%)	GOT		GPT	
				(IU/L)	抑制率 (%)	(IU/L)	抑制率 (%)
正常 ラット		2.266		138		50	
対照群	CCl ₄ :0.5 ml/kg	4.695		428		103	
3- 1	100	2.361	96	137	100	61	86
対照 *	100	2.116	100	351	27	117	-26
対照群	CCl ₄ :1 ml/kg	14.987		1097		443	
化合物							
3- 28	10	5.781	61	269	76	82	82
対照群	CCl ₄ :1 ml/kg	11.493		1138		280	
化合物							
3- 29	10	2.440	79	273	76	85	70
対照群	CCl ₄ :1 ml/kg	13.595		701		339	
対照 *	100	2.382	82	871	-24	373	-10

* : 対照として、V i t a m i n e - E - a c e t a t e を用いた。

薬理試験例 4 反復経口投与毒性

化合物番号 3-1 の化合物を 1% ポリエチレン硬化ヒマシ油 (NIKKOL HCO-60) 溶液に懸濁し、1 群 6 匹のラット (雄性 SD 系) に、1 日量 100 mg/kg の割合で 7 日間経口投与した。その結果、死亡及びその他の毒性症状は何ら観察されなかった。

以上説明したように、本発明化合物は、安全性も高く、血中トリグリセライド

とコレステロールを同程度に強く低下させることから、抗高脂血症薬として有用である。

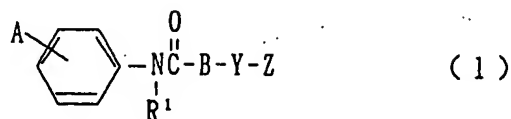
また、本発明化合物は、抗酸化作用、過酸化脂質生成抑制作用を有することから、LDLの酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化治療剤となりうる。

さらに、本発明化合物は、優れた抗酸化作用を有するので、種々の活性酸素や過酸化脂質を除去することにより、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害治療薬となりうる。

また、本発明の製造法によれば、前記一般式(1)で表される化合物を工業的に有利に製造することができる。

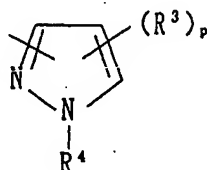
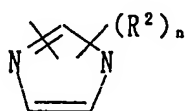
請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



(式中、 R^1 は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。

A は、下記式で表される置換基を有していてもよいイミダゾリル基または置換基を有していてもよいピラゾリル基を表す。



(式中、 R^2 および R^3 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R^4 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基またはベンゾイル基を表し、 n は、0 又は 1-3 の整数、 p は、0 又は 1-2 の整数を表す。 n および p が 2 以上のとき、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

B は、下記に示すいずれかの基を表す。



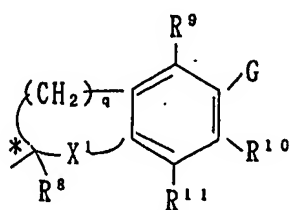
(式中、 R^5 , R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{1-6} アシルオキシ基または C_{3-6} シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、 k は、0 または 1-15 の整数を表す。 k が 2 以上のとき、 R^5 および R^6 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Yは、結合を表すか、またはO, S, SO₂, CO, OCH₂, N(R⁷)CO, N(R⁷) (式中、R⁷は水素原子または置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表す。)を表す。

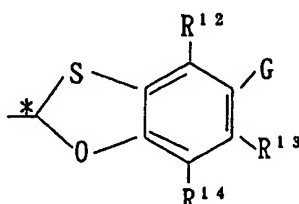
Zは、置換基を有していてもよいN, OもしくはSを1～4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基、置換基を有していてもよいベンゾキノニル基または置換基を有していてもよいナフトキノニル基を表す。)で表されるフェニルアゾール化合物またはその薬学的に許容される塩。

2. Zが、置換基を有していてもよいクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいチオクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、置換基を有していてもよい1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基、置換基を有していてもよい1, 4-ベンゾキノン-2-イル基または置換基を有していてもよい1, 4-ナフトキノン-2-イル基である第1項記載の化合物。

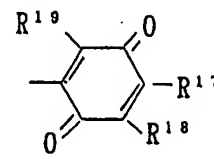
3. Zが、下記構造式(A), (B)または(C)



(A)



(B)



(C)

〔式中、*は、不斉炭素原子を表し、X¹は、酸素原子又は硫黄原子を表し、qは、1又は2を表す。〕

R⁸, R⁹, R¹², R¹³及びR¹⁴は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表し、R¹⁰, R¹¹は、水素原子, C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基を表す。

Gは、式; OR¹⁵又はNHR¹⁶ (R¹⁵, R¹⁶は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換基を有していてもよいベンゾイル基を表す。)で表される基を表す。 R¹⁷, R¹⁸は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基またはメトキシ基を表すか、R¹⁷とR¹⁸とが一緒になって # - CH₂ CH₂ CH₂ - #

、 $\# - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \#$ 、 $\# - \text{CH} = \text{CHCH}_2 - \#$ 、 $\# - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \#$ 、 $\# - \text{CH} = \text{CHCH} = \text{CH} - \#$ （ $\#$ はこれらの基が R^{17} および R^{18} が結合する位置でキノン環と結合していることを示す。）等の環を形成してもよく、 R^{19} は、水素原子またはメチル基を表す。）で表される基である第1または第2項記載の化合物。

4. Z が、置換基を有していてもよいヘテロ環基（但しこのヘテロ環基は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ピラゾリル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基、ピペリジニル基、フラボニル基、ジチオラニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンズチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズオキサジニル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、ジヒドロフロロピリミジニル基、ジヒドロチエノピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、カンファニル基、テトラヒドロチアナフテニル基、シクロペンタ〔2, 1-f〕インドリニル基、イミダゾピリミジニル基、ピロロピリジル基、フロロピリジル基またはキササンチニル基である）である第1項記載の化合物。

5. Z が置換基を有していてもよいヘテロ環基であるときの置換基が、同一または相異なって、ヒドロキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいベンジル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基またはオキソから選ばれる基である第1項または第4項記載の化合物。

6. Z で表されるヘテロ環基が、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリル基またはキノリル基である第1項、第4項または第5項記載の化合物。

7. A が、ベンゼン環の4位に置換された、1-イミダゾリルまたは1H-ピラゾール-5-イルである第1～6項のいずれかに記載の化合物。

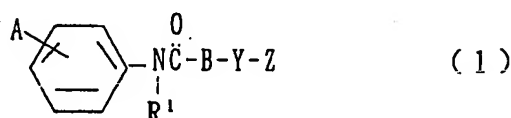
8. 一般式(2)



(式中、AおよびR¹は、前記と同じ意味を表す。)で表されるアミン化合物と一般式(3)



(式中、B、Y及びZは、前記と同じ意味を表す。)で表されるカルボン酸とを脱水縮合させることを特徴とする、一般式(1)



(式中、A、B、R¹、Y及びZは、前記と同じ意味を表す。)で表される化合物の製造法。

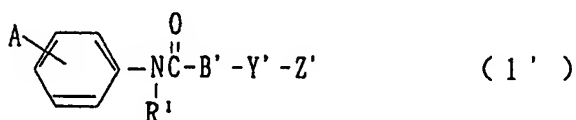
9. 一般式(3')



(式中、B'、Y'、Z'は、ヒドロキシ基、アミノ基等のハロゲン化剤によってハロゲン化される基を除く他は前記と同じ意味のB、YおよびZを表す。)で表されるカルボン酸をハロゲン化して、一般式(4)

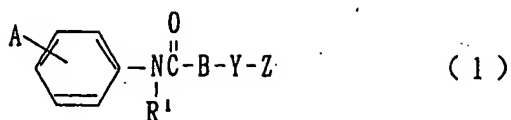


(式中、B'、Y'、Z'は、前記と同じ意味を表す。)で表される酸クロリドとしたのち前記一般式(2)で表されるアミンと反応させることを特徴とする一般式(1')



(式中、A、B'、Y'、Z'は、前記と同じ意味を表す。)で表される化合物の製造法。

10. 一般式 (1)



(式中、A, B, Y, Z および R¹ は、前記と同じ意味を表す。) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の 1 種または 2 種以上を有効成分として含有することを特徴とする、抗高脂血症薬。

11. 一般式 (1) において、Z が、置換基を有していてもよいクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいチオクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、置換基を有していてもよい 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基、置換基を有していてもよい 1, 4-ベンゾキノン-2-イル基または置換基を有していてもよい 1, 4-ナフトキノン-2-イル基である第 10 項記載の抗高脂血症薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. CI⁶ C07D231/12, 233/61, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 473/28
491/048, 491/052
A61K31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47, 31/495, 31/505, 31/52, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. CI⁶ C07D231/12, 233/61, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 473/28
491/048, 491/052
A61/k31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47, 31/495, 31/505, 31/52, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 10-182459, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.99),	1
A	Example 69 (Family: none)	2-11
X	JP, 6-293748, A (E.R. Squibb & Sons, Inc.), 21 October, 1994 (21.10.94),	1
A	Claims 28 and 29, examples 25 and 26 & EP, 587180, A2 & US, 5374643, A	2-11
X	JP, 3-141258, A (Kowa Company, Ltd.) 17 June, 1991 (17.06.91)	1
A	Examples 4-13 (Family: none)	2-11
X	JP, 61-293977, A (Recordati S.A. Chemical and Pharmaceutical Company), 24 December, 1986 (24.12.86),	1
A	Example 2 & EP, 207901, A1 & US, 4675319, A	2-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 November, 1999 (02.11.99)

Date of mailing of the international search report
16 November, 1999 (16.11.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04070

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE, 3407505, A (A. Nattermann & Cie GmbH) 05 September, 1985 (05.09.85)	1
A	Page 13 (Family: none)	2-11
A	DE, 2525024, A (BASF AG) 30 December, 1976 (30.12.76) (Family: none)	1-11
PX	WO, 98/50358, A1 (Smithkline Beecham Plc), 12 November, 1998 (12.11.98),	1
PA	Examples 77, 105, 106	2-11
PX	WO, 98/57937, A (The Du Pont Merck Pharm. Co.) 23 December, 1998 (23.12.98)	1
PA	Examples 83-85, 115	2-11

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/04070

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D231/12, 233/61, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 473/28, 491/048, 491/052,
A61K31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47, 31/495, 31/505, 31/52, 31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D231/12, 233/61, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 473/28, 491/048, 491/052,
A61K31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/47, 31/495, 31/505, 31/52, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P, 10-182459, A (大塚製薬株式会社), 7. 7月. 1998 (07. 07. 98), 実施例69 ファミリーなし	1 2-11
X A	J P, 6-293748, A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.), 21. 10月. 1994 (21. 10. 94), 請求項28, 29, 実施例25, 26 &EP, 587180, A2 &US, 5374643, A	1 2-11
X A	J P, 3-141258, A (興和株式会社), 17. 6月. 1991 (17. 06. 91), 実施例4-13 ファミリーなし	1 2-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 11. 99

国際調査報告の発送日

16.11.99

国際調査機関の名称及びびあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英 印

4 P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C. (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 61-293977, A (レコルダチ エス・エー・ケミカル アンド ファマシューティカル カンパニー), 24. 12月.	1
A	1986 (24. 12. 86), 実施例2 &EP, 207901, A1 &US, 4675319, A	2-11
X	DE, 3407505, A (A. NATTERMANN & CIE GMBH), 5. 9月. 1985 (05. 09. 85),	1
A	p. 13 ファミリーなし	2-11
A	DE, 2525024, A (BASF AG), 30. 12月. 1976 (30. 12. 76) ファミリーなし	1-11
PX	WO, 98/50358, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 12. 11月. 1998	1
PA	(12. 11. 98), EXAMPLE77,105,106	2-11
PX	WO, 98/57937, A1 (THE DU PONT MERCK PHARM. CO.), 23. 12月. 1998	1
PA	(23. 12. 98), EXAMPLE83-85,115	2-11